

Année 1964 . N° 511

**CONTRIBUTION à l'ETUDE du METABOLISME
PHOSPHOCALCIQUE du SUJET AGE
EPREUVE au PHYTATE DE SODIUM**

THÈSE

pour le Doctorat de l'Université de Lyon, Section de Pharmacie
présentée et soutenue publiquement
devant LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

le 14 Décembre 1964

par

Michel BRUYAT

né le 27 Décembre 1931

à CREST (Drôme)

(Travail du Service du Professeur Agrégé VIGNON, Hôpital-Hospice des Charpennes; du Service du Professeur BADINAND et du Professeur PERROT; Pharmacie Centrale des Hospices Civils de Lyon; du Laboratoire de Physique de la Faculté de Lyon, Professeur BERGER)

1964

F. ANDRE

5 rue Bugeaud Lyon

Année 1964 . N° 511

**CONTRIBUTION à l'ETUDE du METABOLISME
PHOSPHOCALCIQUE du SUJET AGE
EPREUVE au PHYTATE DE SODIUM**

T H È S E

pour le Doctorat de l'Université de Lyon, Section de Pharmacie
présentée et soutenue publiquement
devant LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

le 14 Décembre 1964

par

Michel BRUYAT

né le 27 Décembre 1931

à CREST (Drôme)

(Travail du Service du Professeur Agrégé VIGNON, Hôpital-Hospice des Charpennes; du Service du Professeur BADINAND et du Professeur PERROT, Pharmacie Centrale des Hospices Civils de Lyon; du Laboratoire de Physique de la Faculté de Lyon, Professeur BERGER)

1964

F. ANDRE

5 rue Bugeaud Lyon

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyens Honoraires :

M. J. LEPINE

M. H. HERMANN

Membre de l'Institut

Correspondant de l'Institut

Doyen : M. J.F. CIER

Assesseurs : MM. M. LEVRAT - L. REVOL

Professeurs Honoraires

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURICUAND,
MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS,
GUILLEMINET, HERMANN, ROCHET, POLLOSSON

Professeurs

MM.

CIBERT	Clinique Urologique
PONTHUS	Physique biologique (détaché à Beyrouth)
DECHAUME	Clinique neuro-psychiatrique et d'Hygiène mentale
CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
WERTHEIMER	Clinique chirurgicale P
PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
CROIZAT	Clinique médicale C
ENSELME	Chimie biologique et médicale
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
REVOL	Pharmacie galénique
PIGEAUD	Clinique obstétricale
BOURRET	Médecine du travail
LEVRAT	Clinique médicale A
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale
NETIEN	Botanique et cryptogamie
BERTRAND	Clinique chirurgicale C
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
DREVON	Pharmacie chimique et pharmacologie
ROCHE	Médecine légale et déontologie
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique
MOUNIER-KUHN	Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique
THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie
BRUN	Clinique de pneumo-phtisiologie
CREYSSEL	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique
DARGENT	Clinique carcinologique
GUICHARD	Anatomie pathologique
GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale
LATARJET	Anatomie
PEYCELON	Pathologie chirurgicale

MM.

GIRARD Marcel	Clinique médicale D
VACHON	Pathologie médicale
GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires
PAPILLON	Radiologie
JEUNE	Clinique médicale infantile et Hygiène du 1er âge
GONIN	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale
MONNET	Bactériologie
BANSSILLON	Physiologie et pathologie obstétricales
CHATONNET	Physiologie B
GUINET	Clinique endocrinologique
TRILLAT	Clinique de chirurgie orthopédique
FREIDEL	Clinique stomatologique
MARION Joseph	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantile
DORCHE	Matière médicale et législation pharmaceutique
DUMONT Louis	Histologie et embryologie
PERROT	Chimie
CIER J.F.	Physiologie A
PERRIN	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire
MICHAUD Pierre	Clinique de chirurgie cardiaque
X...	Clinique des maladies infectieuses
X...	Biologie médicale et pharmacodynamie
X...	Clinique gynécologique
X...	Thérapeutique

Professeurs à titre personnel

BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine
BERTOYE	Bactériologie
MANSUY	Neuro-chirurgie
COLLET	Chimie générale et pharmaceutique
SARROUY	Clinique de pédiatrie et puériculture
LACROIX	Hygiène et climatologie
LIARAS	Clinique chirurgicale propédeutique
LECUIRE	Neuro-chirurgie
REVOL	Médecine générale
GOINARD	Thérapeutique chirurgicale
CIER André	Pharmacie Chimique et Pharmacologie
PONT Maurice	Médecine générale

Professeurs sans chaire

ROMAN	Parasitologie
FEROLDI	Anatomie pathologique
MORET	Physique biologique
ODDOUX	Botanique et cryptogamie

MM.

de SOLLIERS	Chimie analytique
DESPIERRES	Médecine générale
TOLOT	Médecine du travail
GARIN	Parasitologie

Maîtres de Conférences Agrégés Titulaires

CREYSEL	Roger	Chimie biologique
THIVOLET		Hygiène
PINET		Electro-radiologie
GUYOTAT		Neuro-psychiatrie
DESCOTES		Chirurgie générale
JOUVET		Pathologie expérimentale
PEYRIN		Physique biologique
TOMMASI		Anatomie pathologique
BUFFARD		Electro-radiologie
LEJEUNE		Médecine générale et thérapeutique
de MOURGUES	F.	Stomatologie
NAUSSAC		Maladies infectieuses
REBOUILLAT		Chirurgie générale
ROMAGNY		Pédiatrie
DELAHAYE		Médecine générale
DELEUZE		Anesthésiologie
GIRAUD		Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique
MICHEL		Anesthésiologie
FRANCOIS		Pédiatrie et puériculture
MICHOULIER		Chirurgie générale
COLOMB		Dermatologie
LAMBERT		Médecine générale
FRIES		Médecine générale
GILLY		Pédiatrie
ROBERT		Médecine générale
BOUCHET		Anatomie
BETHENOD		Pédiatrie
GERMAIN		Immunologie, sérologie, hématologie
LARBRE		Pédiatrie
SOUSTELLE		Chirurgie générale
VIALA		Médecine générale
VINCENT		Bactériologie, parasitologie, virologie
KALB		Pneumo-phtisiologie

Maîtres de Conférences Agrégés Stagiaires

FAVRE-GILLY	Hématologie
GIROD	Histologie et embryologie
GRAS	Chimie biologique
MALLEIN	Chimie analytique
RIFFAT	Hygiène
FAUCON	Biologie médicale et pharmacodynamie

MM.

FLANDROIS	Physiologie
VIALLIER-RAYNAUD	Bactériologie
ROLLET	Pharmacie galénique

Agrégés en Exercice

BONAMOUR	Ophtalmologie
COLIN	Médecine légale
de MOURGUES G.	Chirurgie générale
DEVIC	Médecine générale
DUMONT Martial	Obstétrique
DURAND	Urologie
FRANCILLON	Chirurgie générale
SAUBIER	Chirurgie générale
SCHOTT	Neuro-psychiatrie
ALLEGRE	Neuro-chirurgie
CHASSARD	Electro-radiologie
FAYSSÉ	Orthopédie
GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie
GARDE	Médecine générale
HUGONNIER	Ophtalmologie
MARET	Chirurgie générale
MORNEX	Médecine générale
NORMAND	Médecine générale
PERRIN André	Médecine générale
DUMAS	Stomatologie
GARMIER	Obstétrique
NOEL	Médecine générale
SCHNEPP	Orthopédie

Examineurs de la Thèse :

Président : M. le Professeur BADINAND

Assesseurs: M. le Professeur REVOL

M. le Professeur PERROT

M. le Professeur Agrégé VIGNON

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

Son courage est un exemple.
Qu'elle trouve ici un modeste témoignage de mon affection et de ma gratitude.

A MA FEMME

A MA FILLE

A MON ONCLE, A MA TANTE ET A MES COUSINS

Ils m'ont accueilli comme un des leurs pendant mes années d'études secondaires à Lyon.
Ce modeste travail n'est qu'un fragment du Merci que je leur dois.

A MES BEAUX-PARENTS

En affectueux hommage.

A MES FRERES, SOEURS ET BELLE-SOEUR.

A TOUS LES MIENS.

A TOUS MES AMIS.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BADINAND

Professeur de chimie analytique pharmaceutique

Pharmacien des Hôpitaux

Nous sommes très sensible à l'honneur qu'il nous fait d'accepter la présidence de cette thèse.

Il a été notre premier Maître à l'Hôpital de l'Antiquaille. Il nous a souvent encouragé et toujours accueilli avec bienveillance. Nous sommes heureux d'avoir pu bénéficier de ses conseils pour la réalisation de ce travail.

Nous le prions de bien vouloir trouver ici avec l'assurance de notre déférence, le témoignage de notre respectueux et fidèle attachement.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur REVOL

Professeur de Pharmacie Galénique et Matière Médicale

Pharmacien-Chef de l'Hôpital Départemental du Vinatier

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous fait en acceptant de faire partie de notre Jury.

Au cours d'une année d'Internat passée à l'Hôpital du Vinatier sous sa direction, nous avons pu apprécier ses qualités de coeur et d'Homme de science. Nous avons été séduit par sa personnalité et nous lui sommes reconnaissant de nous avoir enseigné une forme d'intransigeance pour tout ce qui n'est pas conforme à l'honneur de la profession.

A l'admiration que nous éprouvons pour lui, nous le prions de nous permettre de joindre des sentiments de profond attachement.

Monsieur le Professeur PERROT

Professeur de Chimie
Pharmacien des Hôpitaux

Il fut notre Maître pour notre dernier semestre d'Internat. Cela a été une grande joie pour nous car ses dons d'organisateur n'ont d'égal que ceux de brillant pédagogue. Pendant nos études nous avons eu l'avantage de profiter de ses vastes connaissances et de la richesse de son enseignement.

Nous n'avons jamais sollicité ses conseils en vain et nous l'en remercions infiniment.

Nous lui sommes reconnaissant d'avoir accepté de faire partie du Jury de cette thèse.

Monsieur le Professeur Agrégé VIGNON

Professeur de Médecine Générale
Médecin des Hôpitaux

Au cours de plusieurs semestres passés dans son service, nous avons pu apprécier sa gentillesse pour nous qui ne sommes pas médecin, l'intérêt qu'il porte aux travaux de biochimie et l'esprit de recherche qu'il fait régner dans son service.

Nous avons été heureux de faire partie un temps de son équipe de recherche, et le remercions d'avoir été initié aux aspects cliniques liés à nos travaux de biologie.

Il a bien voulu nous confier le sujet de cette thèse et nous honorer ainsi de sa confiance.

Qu'il nous permette de lui rendre hommage et de lui témoigner notre modeste reconnaissance et notre respectueux attachement.

A MADAME LE DOCTEUR Danielle PANSU-ESCLANGON

Au cours de ce travail elle nous a fait bénéficier de ses connaissances étendues et nous a amicalement prodigué son aide et ses encouragements. Elle nous a guidé tout au long de sa réalisation et tout spécialement pour la partie clinique, et nous avons pu apprécier son dynamisme qui n'a d'égal que son amour de la recherche scientifique.

Qu'elle trouve ici l'assurance de notre très grande reconnaissance et que son mari, le Docteur PANSU accepte nos excuses pour tout le temps dont elle a dû le priver de sa compagnie pour nous diriger.

Nous l'assurons de notre reconnaissance et de notre amitié.

A MONSIEUR Louis MONNET

Pharmacien des Hôpitaux

Il nous a appris à travailler avec rigueur.

En témoignage de notre fidèle amitié et en remerciement à notre dévoué Conférencier d'Internat.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

A TOUS CEUX QUI ONT TRAVAILLE POUR LA REALISATION
DE CETTE THESE

et spécialement :

Madame BALAY

Madame CHAPUY

Madame BOLOT

Monsieur BIZOLLON

A TOUS NOS CAMARADES INTERNES ET ANCIENS INTERNES
EN PHARMACIE DES HOPITAUX DE LYON

ET DE L'HOPITAL DEPARTEMENTAL DU VINATIER

AUX INFIRMIERES DE L'HOPITAL DES CHARPENNES

PLAN DE TRAVAIL

INTRODUCTION

CHAPITRE I : LE METABOLISME CALCIQUE CHEZ LE SUJET AGE ET SES MOYENS D'EXPLORATION

CHAPITRE II : ACTION DU PHYTATE DE SOUDE SUR LE METABOLISME CALCIQUE

- Etude physico-chimique
- Mode d'action du phytate de soude
- Le test au phytate de soude chez l'adulte

TABEAU DES RESULTATS

CHAPITRE III : ACTION DU PHYTATE DE SOUDE CHEZ LE SUJET AGE

- Moyens d'étude :
 - Techniques utilisées
 - Administration
- Modifications du métabolisme phosphocalcique sous phytate de soude :
 - Résultats
 - Commentaires
- Interprétation du test :
 - Résultats
 - Commentaires
 - Renseignements apportés par l'étude au Ca 45
- Mécanisme d'action du phytate de soude chez le vieillard :
 - Action comparée du phytate et de l'actiphos
 - Modifications du bilan
 - Exploration au Ca 45

INTERPRETATION DES RESULTATS

RESUME

CONCLUSIONS

INTRODUCTION

Participant aux recherches entreprises par le Professeur Agrégé VIGNON depuis 1957 sur le métabolisme calcique du sujet âgé, nous avons étudié l'action du phytate de soude administré per os à hautes doses, essayant de déterminer son rôle physiologique et les caractéristiques particulières de la réponse de l'organisme sénile au phytate, afin de préciser les informations diagnostiques que nous apporte cette exploration.

Nous rappellerons rapidement les caractéristiques du métabolisme calcique du vieillard, l'action du phytate de soude chez le sujet jeune, nous insisterons plus longuement sur les résultats observés chez 45 sujets âgés, étudiant chez eux les modifications de la calcémie, de la phosphorémie, de la phosphaturie et surtout de la calciurie, comparant ensuite l'activité du phytate de soude à celle des phosphates inorganiques; enfin nous analyserons les résultats obtenus dans les différentes sortes d'ostéopathies, étudiant l'intérêt du test pour le diagnostic de celles-ci.

C H A P I T R E I

LE METABOLISME CALCIQUE CHEZ LE SUJET AGE

La fragilité osseuse du sujet âgé est connue depuis de longues générations, traduisant à l'évidence un trouble du renouvellement osseux en relation avec la vieillesse. Les nouvelles méthodes d'exploration ont permis de préciser au cours de ce siècle, les atteintes métaboliques responsables de cette fragilité. Les études radiologiques de SCHMORL et JUNGENS, les travaux histologiques de JESSERER et KIRCHMAYR, les études biologiques d'ALBRIGHT et REIFENSTEIN, reprises en France par LICHTWIZ, DE SEZE et leur équipe ont amélioré notre connaissance de l'os sénile. Les explorations isotopiques expérimentales et cliniques de HARRISON (1951), de BAUER et CARLSSON (1955), de BRONNER (1956), de MILHAUD et AUBERT (1958) ont apporté des renseignements nouveaux qui permettent de dégager les caractéristiques du métabolisme calcique du sujet âgé, de connaître les processus du vieillissement et éventuellement de les prévenir.

*
* *

MODIFICATIONS DU METABOLISME CALCIQUE LIEES A L'AGE

Nous étudierons successivement les modifications portant sur l'apport et l'absorption calcique puis les altérations des échanges osseux, enfin les modes d'excrétion du calcium chez le sujet âgé.

L'apport calcique est faible chez le sujet âgé. Les travaux de OHLSON (1952), DAVIDSON (1962) montrent la réduction habituelle des apports en Ca, P, N, avec l'âge. MORGON (1959) constate que l'Américain adulte prend 950 mg

de Ca par jour, tandis que la femme de 75 ans se contente de 580 mg. URIST relève que les sujets âgés ingèrent moins de 200 mg de Ca par jour. BECK et coll. (1964) observe des rations très faibles chez ses malades. VIGNON et coll. (1960) évaluent la ration servie à des pensionnaires d'hospice à 840 mg par jour, mais constatent que l'anorexie et le choix des aliments réduit souvent l'apport effectif à 500 mg par jour, l'individu âgé renonçant volontiers aux laitages et aux fromages qui lui sont proposés pour choisir biscuits, pain, sucreries et légumes.

Le besoin en calcium du vieillard est difficile à mesurer. ACKERMAN et TORO l'évaluent à 18,5 mg par Kg et par jour soit 500 mg pour un individu de 50 Kg. KENNETH HAZELL (1959) propose 800 mg. Il est certain que les besoins sont importants, dépendant de la qualité des autres aliments, en particulier de leur teneur en lactose (FOURNIER 1955) en protéines et en acides aminés (WASSERMAN 1950).

L'étude de l'absorption du calcium chez le sujet âgé a pris un regain d'intérêt depuis les travaux d'HARRISSON, FRASER et NORDIN sur le rôle de la carence calcique dans la genèse de l'ostéoporose. Chez l'animal, l'âge diminue le pouvoir d'absorption du calcium (HARRISSON et HARRISSON 1952), TAYLOR (1962). En clinique, la grande fréquence de l'hypochlorhydrie confirme cette impression: RAFSKY la signale dans 1/4 des cas, LICHTWITZ l'observe chez 21 sujets sur 26 explorés, LOUYOT chez 15 sujets sur 23, VIGNON chez 23 sujets sur 32, soit dans environ 2/3 des cas chez ces auteurs. Pourtant des travaux analysant directement l'absorption du calcium semblent montrer que chez le sujet âgé la ration alimentaire diminue mais le pourcentage d'absorption est capable d'augmenter, compensant partiellement la diminution de l'apport (AUBERT, BRONNER). Les résultats des traitements par les très hautes doses de calcium confirment la persistance des possibilités d'absorption : les travaux de BECK (1964) étudiant des sujets dont le régime est enrichi depuis plus de deux ans montrent la persistance de bilans positifs entre 200 et 400 mg chez des sujets de 80 ans; les travaux de VIGNON, PANSU et BERNARD (1964) confirment que l'apport de 2 à 3 gr. de Ca chez le sujet âgé permet d'obtenir une rétention de calcium souvent supérieure à 1 gr. pendant les trois premiers mois d'administration. La capacité d'absorption

du calcium diminue probablement chez le vieillard, mais elle reste suffisante si la ration alimentaire s'élargit beaucoup. Ceci confirmerait peut-être l'hypothèse d'URIST et l'existence d'un "antiostéoporotique factor", permettant l'adaptation de l'intestin aux rations pauvres en calcium, dont la disparition plus ou moins précoce explique l'ostéoporose post-ménopausique et l'ostéoporose sénile.

Les connaissances sur les échanges osseux du vieillard sont relativement limitées. Si on connaît bien les lésions histologiques de l'os sénile, les explorations radioisotopiques sont encore peu nombreuses. L'examen histologique met en évidence l'atrophie osseuse sénile, avec amincissement des travées, raréfaction des cellules, oblitération des canaux et disparition des bordures ostéoïdes (SISSONS 1959). Les microradiographies et les marquages par la Tétracycline confirment cette impression d'atrophie qui porte à la fois sur l'os spongieux et sur les os longs (JUSTER 1963). Mais si les travées sont plus grêles et plus rares, les ostéons formés restent de bonne qualité (ASCENZI 1964); les points de formation d'os nouveau sont moins nombreux mais les délais de formation des ostéons ne changent pas (FROST KELIN et VILLANUEVA); les échanges protéiques persistent, le turnover de la glycine et de l'histidine marquée gardant le rythme observé chez l'adulte mais les points de fixation sont moins nombreux (TONNA 1963-1964). Histologiquement, on objective une atrophie de l'os mais une persistance normale des échanges sur l'os restant. Ceci explique sans doute les discordances observées par les auteurs quand ils étudient les échanges chez l'homme. HEANEY et WHEADON (1958) DYMLING (1964) ne mettent pas en évidence de différences métaboliques significatives, mais MILHAUD (1958) TAMBURINO (1961) MIRAVET (1964) PANSU BIZOLLON et coll. (1964) utilisant les mêmes méthodes constatent chez le sujet âgé une baisse du pool calcique, un ralentissement du turnover, une diminution du niveau des échanges osseux. Ainsi, si l'os nouvellement formé paraît de bonne qualité chez le sujet âgé, le taux du renouvellement paraît réduit.

L'excrétion du calcium se fait par une triple voie : sudorale, urinaire et fécale. L'excrétion sudorale est relativement importante chez l'adulte (50 à 100 mg), celle du vieillard ne paraît pas avoir été étudiée. L'excrétion

fécale paraît augmentée, supérieure aux 130 mg observés chez l'adulte. BRONNER constate que chez l'adulte le rapport entre l'excrétion urinaire et l'excrétion fécale de calcium endogène est de 1,3 ; l'excrétion urinaire étant de 1/3 supérieure à l'excrétion fécale, chez le sujet âgé, le rapport s'inverse, la voie d'excrétion principale devenant la voie intestinale. HANSARD et CROWDEN retrouvent les mêmes résultats chez le rat dont l'excrétion fécale est de 12 mg à 24 semaines, 22 mg à 106 semaines.

L'excrétion urinaire étant liée au fonctionnement rénal, on comprend que des altérations séniles du rein puissent provoquer des modifications des mécanismes d'excrétion. BINET rappelant les travaux de LEWIS (1938) d'OLBRICH et FERGUSON (1950) admet qu'il existe une diminution de la clearance glomérulaire avec réduction de la clearance de l'urée et du mannitol. LICHTWITZ en 1959 trouve parmi 35 sujets hypocalciuriques une clearance dans 24 cas. PANSU et VIGNON (1963) constatent que chez le vieillard la clearance de l'urée est basse 21 fois sur 37. Les lésions histologiques sont marquées par une néphroangiosclérose bénigne dont la fréquence est évaluée à 30 % des cas. Aussi l'altération fonctionnelle du rein viendra-t-elle jouer un grand rôle dans l'interprétation des calciuries et des épreuves dynamiques. Une série de processus vont intervenir pour faire baisser la calciurie du sujet âgé : un apport habituellement insuffisant, une masse osseuse réduite, diminuant les surfaces d'échange, un rein discrètement altéré permettent d'envisager le métabolisme calcique du sujet âgé avec une certaine unité : calcémie stable, échanges osseux faibles, turnover ralenti, diminution de la calciurie, augmentation de l'élimination fécale de calcium endogène.

Pourtant l'étude radioclinique des sujets âgés montre la diversité de ces malades; certains souffrent, certains présentent une grande ostéoporose, d'autres ont une colonne presque normale. L'étude radiologique systématique des squelettes séniles donne une idée de la fréquence des différentes atteintes. Éliminant les processus pathologiques ostéomalacie, Paget et métastases, URIST en 1958 constate que chez 100 femmes âgées il rencontre 14 colonnes normales, 26 ostéoporoses avec tassements, 60 arthroses dorsolombaires; VIGNON et coll. (1956) rencontrent sur

100 colonnes 9 images normales, 30 ostéoporoses nettes, 60 arthroses prédominantes. Cette diversité radiologique viendrait en contradiction avec l'unité physiologique précédemment constatée. En fait, il existe toujours sur ces colonnes un certain degré d'ostéoporose qui sera confirmé par l'examen histologique, la radiographie n'objectivant l'ostéoporose que lorsque 30 % de la trame calcifiée a disparu. L'histologie montre bien que les colonnes apparemment normales du vieillard de plus de 75 ans présentent toujours une ostéoporose.

Si l'unité histologique de l'ostéopathie du sujet âgé est bien établie, la diversité radiologique, la variété du stock osseux permettent de se demander si l'image radiologique correspond à un syndrome biologique caractéristique. LICHTWITZ (1955) en précisant de nouvelles méthodes d'exploration dynamique de l'os nous a donné le moyen d'inventorier plus en détail le syndrome calcique dans les ostéopathies séniles. Pour cela, la majorité des études ont été pratiquées sur la calciurie et ses modifications sous l'influence d'agents divers. Chez l'adulte, la calciurie oscille entre 100 et 300 mg, chez le vieillard la calciurie est plus basse (LICHTWITZ, VIGNALOU, BECK, PANSU et VIGNON) : on ne peut guère parler d'hypocalciurie avant 60 mg tandis que des chiffres supérieurs à 150 mg paraissent pathologiques. La variation individuelle de la calciurie n'a pas permis de mettre en évidence de relation entre l'atteinte radiologique et la calciurie de base; si NICOLAYSEN pense que la calciurie est en rapport avec la masse osseuse restante, si LICHTWITZ et coll. observent plus souvent des calciuries basses dans les ostéopathies infraradiologiques, cet auteur admet que l'étude de la calciurie seule ne renseigne pas beaucoup sur l'état du squelette du sujet âgé. L'épreuve de charge réalisée soit par l'apport de calcium intraveineux, soit par l'administration de Vitamine D met par contre en évidence des différences entre les sujets âgés : chez l'adulte l'administration de Vitamine D provoque une élévation de la calciurie de 50 à 100 mg, quand l'élévation est plus importante il s'agit probablement d'ostéoporose, quand la calciurie ne se modifie pas, l'ostéomalacie est probable ; chez le vieillard deux types de réponses opposées s'observent mais les réponses à la Vitamine D ne concordent pas nettement avec les lésions radiologiques (LOUYOT 1959, PANSU 1963) et la proportion d'arthrosiques et d'ostéoporotiques est la même dans les deux groupes biologiquement.

Mais il existe une concordance plus nette entre la réponse biologique et les images histologiques. LICHTWITZ rencontre des bordures ostéoides 14 fois sur 17 biopsies pratiquées chez des sujets âgés dont la calciurie ne se modifie pas sous vitamine D alors qu'il n'en rencontre jamais quand la calciurie augmente. VIGNON et coll. observent des résultats comparables. Ainsi la baisse de la calciurie est pratiquement constante chez le vieillard, quelle que soit l'atteinte radiologique. Associée, l'épreuve à la Vitamine D montre que s'il n'existe pas de concordance radiologique il existe une concordance histologique et quand la calciurie n'augmente pas, on trouve des bordures ostéoides. Détectée sur l'épreuve à la Vitamine D, il existe probablement une différence parmi les vieillards, caractérisée par une plus grande carence calcique.

CONCLUSION

Le métabolisme calcique du sujet âgé est caractérisé par une profonde unité biologique malgré une grande diversité clinique et radiologique. En dehors des affections évolutives : Paget, tumeur métastatique, Looser Milkman de carence par misère physiologique, le sujet âgé "sain" se comporte de façon assez uniforme, les douleurs osseuses sont rares, plus souvent articulaires, dues à de vieilles arthroses des genoux ou des mains, la cyphose est plus ou moins accentuée, indolore et peu évolutive, les fractures sont évidemment plus fréquentes que chez les sujets dont le stock osseux est moindre en raison d'une décalcification ancienne. Le comportement biologique est univoque et différent de celui de l'adulte, l'apport calcique est faible, l'absorption faible mais possible, les échanges osseux ralentis, l'excrétion fécale un peu augmentée, l'excrétion urinaire faible. L'action thérapeutique peut alors se dispenser d'une enquête étiologique complexe; tous les vieillards seront améliorés cliniquement par les anabolisants qui stimulent l'appétit et réveillent l'activité intellectuelle, ils seront améliorés biologiquement par un apport calcique forcé qui rend le bilan positif, stimule les échanges osseux et accélère un turnover ralenti. Pourtant l'existence possible d'une carence calcique latente plus importante semble être confirmée par l'épreuve de la Vitamine D et l'étude histologique. Nous verrons que les renseignements supplémentaires nous pouvons obtenir par l'étude de l'action du phytate de soude chez le sujet âgé.

MOYENS D'EXPLORATION DU METABOLISME CALCIQUE CHEZ LE VIEILLARD

Pour explorer le métabolisme calcique on a longtemps disposé uniquement des dosages sanguins et urinaires, les moyens d'exploration se sont multipliés et actuellement on peut choisir les épreuves qui donneront les renseignements les plus significatifs en fonction des possibilités du laboratoire et du temps d'hospitalisation qu'on peut demander.

Les dosages sanguins sont souvent insuffisants, la calcémie, la phosphorémie et les phosphatases alcalines sont tardivement perturbées dans les maladies osseuses, la calcémie en particulier est maintenue par de nombreux mécanismes régulateurs, qui protègent ainsi l'organisme de variations néfastes : la parathyroïde agit à la fois sur l'hyper et l'hypocalcémie, l'os fixe ou libère le calcium au niveau de la couronne hydratante ionisée en fonction des apports alimentaires. Chez le vieillard les régulations restent d'excellente qualité et dans l'ostéoporose les constantes sanguines ne sont pas modifiées. Dans l'ostéomalacie sénile une baisse de la phosphorémie est observée comme chez l'adulte. L'élévation du taux des phosphatases alcalines paraît plus rare que chez le sujet plus jeune.

La mesure de la calciurie quotidienne montre l'existence de variations horaires et journalières, relativement importantes. Ces variations spontanées peuvent être statistiquement limitées chez un malade pour donner un chiffre moyen de la calciurie qui sera utilisable. Mais il existe d'un sujet à l'autre de grandes différences, et la calciurie doit être considérée comme normale chez l'homme entre 150 et 300 mg., chez la femme entre 100 et 250 mg. Ces limites physiologiques larges montrent bien que l'étude de la calciurie ne donne que peu d'informations.

Aussi LICHTWITZ et DE SEZE en France ont-ils proposé une série de tests dynamiques pour étudier le métabolisme

phosphocalcique. Nous ne présenterons ici que les plus couramment utilisés.

- L'épreuve de charge au Calcium I.V. comprend après plusieurs mesures de la calciurie de base, l'injection de 176 mg. de Ca sous forme de gluconate et la mesure de la calciurie pendant les 9 heures qui suivent l'injection. Chez le sujet adulte normal l'élimination supplémentaire représente 30 % du Calcium injecté, chez l'ostéoporotique l'élévation est supérieure à 50 %; dans l'ostéomalacie la calciurie ne se modifie pas. Chez le vieillard, LOUYOT a montré qu'il est plus commode de doser la calciurie des 24 H. car les diurèses faibles, les retards d'élimination rendent moins sensible cette épreuve.

Une élévation de la calciurie supérieure à 60 mg; et en faveur de l'ostéoporose, une élévation inférieure à 10 mg. en faveur de l'ostéomalacie.

- L'épreuve de charge par la vitamine D est bien codifiée. Après dosage de la calciurie pendant 4 à 5 jours, on administre 15 mg. de vitamine D deux jours de suite, et on étudie l'élévation de la calciurie aux 5ème et 6ème jours. Chez le sujet normal le Calcium, mieux absorbé sous l'influence de la Vitamine D se fixe en partie sur les bordures ostéoïdes. Le surplus passe dans les urines et au 8ème jour la calciurie augmente de 30 à 40 %; dans les ostéoporoses le calcium supplémentaire ne peut être fixé, la calciurie augmente de plus de 60 % : dans les ostéomalacies le squelette est avide de Calcium et la calciurie ne se modifie pas ou baisse, enfin les ostéolyses cancéreuses réagissent comme les ostéoporoses par une augmentation de la calciurie. Chez le vieillard il est prudent de suivre l'évolution de la calciurie et de tracer une courbe indiquant ses variations quotidiennes. Ainsi se dessinent trois types de courbes : correspondant aux réponses étudiées par LISCHTWITZ. La courbe plate soulignée est caractéristique, l'injection de calcium et l'apport de Vitamine D n'entraînent pas de modifications de la calciurie, elles traduisent une rétention calcique et correspondent à l'ostéomalacie. La courbe ascendante soulignée est marquée par un premier clocher 24 à 48 heures après l'injection de calcium, puis par de grandes oscillations sous vitamine D, tandis que l'élimination calcique moyenne s'élève de 40 à 50 mg. Cette réponse traduit soit l'ostéoporose

pure soit l'ostéolyse. Les réponses mixtes contradictoires ne sont pas rares, elles traduisent peut-être une carence calcique latente.

-- Test au stéroïdes génitaux fondé sur les constatations des bilans, où l'apport d'hormone permet une meilleure fixation du calcium et ferait baisser la calciurie dans l'ostéoporose. En fait cette action est relativement lente et ne semble pouvoir être mise en évidence qu'au cours de bilans prolongés. Cette exploration ne peut être utilisée comme test dynamique.

-- Test à la cortisone : Ce test se pratique par administration de 25 mg de Delta Cortisone pendant 5 jours. La calciurie est déterminée les 4^e et 5^e jours de l'épreuve sur l'urine des 24 heures. Si normalement, il ne doit pas y avoir de modification sensible de la calciurie, on observe dans l'ostéoporose une augmentation pouvant aller de 50 à 150 mg. par jour, et une diminution dans la maladie de Paget. Il n'y a pas de modification sensible dans l'ostéomalacie.

-- Les bilans donnent plus d'indications sur la mesure exacte des entrées et des sorties du Calcium; ils permettent de connaître : l'apport calcique spontané, l'intensité de l'excrétion fécale, le sens du bilan; un bilan négatif où le malade perd plus de calcium qu'il n'en absorbe évoque l'ostéoporose ou l'ostéolyse cancéreuse, tandis qu'un bilan positif permet de penser que le malade fixe du calcium.

On recueille la totalité des urines et des selles marquées au début et à la fin par le carmin, on mesure l'ingestion alimentaire soit en ne donnant que des aliments contrôlés, soit en dosant l'équivalent de l'apport alimentaire quotidien. Les résultats sont précieux mais les causes d'erreurs importantes : Le bilan doit être effectué avec un apport alimentaire identique à l'apport antérieur, dans le cas contraire l'intestin qui ne s'adapte qu'au bout de trois semaines à un changement de régime, répond à un apport augmenté par un excès d'absorption tandis qu'il ne peut compenser, dans le cas contraire, la diminution brusque de l'apport. Les erreurs dans le régime suffisent à rendre le bilan positif ou négatif. D'autre

part, la précision est faible : l'apport calcique varie de 600 à 1000 mg. par jour, les pesées des aliments sont difficiles, la minéralisation des selles favorise les pertes : pertes de selles ou d'urines, perte dans la pesée des aliments, perte de Calcium par la sueur; on admet des erreurs de 10 % environ, soit 100 mg. pour 1000 mg.

Dans de bonnes conditions, le bilan pourra donner des renseignements précieux pour le diagnostic et surtout pour la surveillance d'une ostéopathie.

Le bilan utilisant les traceurs complète les explorations biologiques. La perfusion de calcium 47 (Méthode de RICH présentée en France par TABAU) permet de réaliser après 20 minutes de perfusions un équilibre du Calcium échangeable. Il est alors possible de déterminer le pool et la vitesse de sortie du fond commun. La méthode du calcium 45 présentée en France par MILHAUD et AUBERT utilise le Calcium 45 émetteur de longues périodes et on analyse essentiellement la décroissance après équilibration pendant 48 heures. Combinée au bilan elle permet de mesurer le pool calcique, le turnover, les échanges osseux, l'absorption et l'excrétion fécale. Les résultats moyens de ces auteurs sont les suivants : pool 6 g., turnover 1400 mg. calcium fécal 120 mg., calcium urinaire 120 à 150 mg. échanges osseux 1000 mg. l'accrétion équilibrant l'ostéolyse. Cette exploration demande des dosages minutieux et une hospitalisation prolongée. Elle donne des renseignements précieux mais les résultats sont encore peu nombreux et on ne peut faire bénéficier que peu de malades de cette exploration complexe et difficile.

Parmi ces tests, le phytate se présente comme une méthode d'exploration simple, ne demandant que des dosages de calciurie, et une méthode rapide : la mesure demande 8 jours au maximum et peut se faire éventuellement à domicile. Nous verrons quels renseignements il peut apporter dans l'étude du métabolisme calcique chez les vieillards.

CHAPITRE II

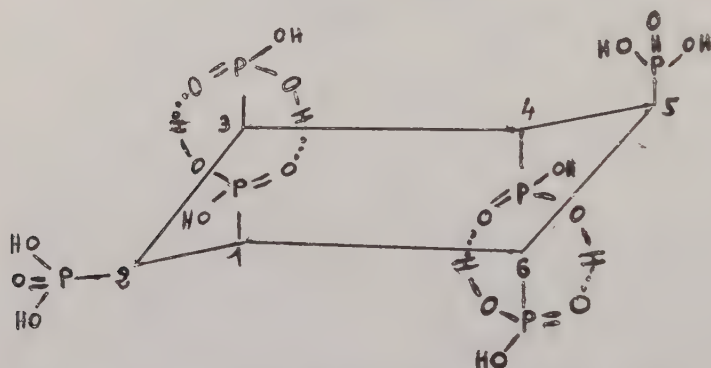
ACTION DU PHYTATE DE SOUDE SUR LE METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE

Les études sur le phytate de soude ont été réalisées d'abord par des hygiénistes et des spécialistes de la nutrition. Elles se sont développées pendant la guerre quand l'apport alimentaire était particulièrement riche en acide phytique du fait du manque de blutage des farines. Mc CANCE et WIDDOWSON en 1942 montrent que l'apport exclusif de pain noir rend le bilan calcique négatif; KREBS et MELLAMBY en 1943, HOFF et JORGENDER en 1946, confirment ces résultats. MELLAMBY en 1949 analyse les effets de l'acide phytique sur l'ossification du jeune animal, les comparant avec ceux des composés phosphorés inorganiques. BRONNER dans sa thèse de 1954, puis dans ses travaux avec HARRIS suit les modifications du métabolisme calcique dues au phytate à l'aide du Ca 45 et du SR 85. L'utilisation thérapeutique de l'acide phytique dans le traitement des hypercalcémies et des hypercalciuries est proposée par HENNEMAN et CARROL en 1955, confirmée par JACKSON et DANCAS-TER en 1958. En France, LICHTWITZ, DE SEZE, PARLIER et BORDIER suggèrent d'utiliser le phytate pour évaluer l'absorption calcique et l'ostéolyse. SMITH et FOURMAN (1960) utilisent le test dans l'exploration de la fonction parathyroïdienne.

Nous étudierons d'abord le phytate de soude, sa structure et ses propriétés chimiques, puis son mode d'action chez l'animal et l'homme avant d'analyser nos résultats obtenus chez le vieillard.

ETUDE PHYSICO-CHIMIQUE DU PHYTATE DE SODIUM

Le phytate de soude est particulièrement abondant dans les végétaux et en particulier dans les enveloppes des céréales et le son, ce qui explique la haute teneur en phytate des farines insuffisamment blutées et du pain noir.



SCHEMA 1. STRUCTURE DE L'ACIDE PHYTIQUE

d'après R. BARRE, J.E. COURTOIS et G. WORMSER

PROPRIETES CHIMIQUES :

L'acide phytique ou méso-inositol hexaphosphate est un acide organique possédant 12 fonctions acides. Les 6 atomes de Carbone ne semblent pas disposés dans un seul plan selon la formule de NEUBERG et d'ANDERSON. COURTOIS et BARRE étudiant les courbes de titration des sels de l'acide phytique montrent que les fonctions acides ne sont pas équivalentes et mettent en évidence la structure non plane, structure en "chaise" du méso-inositol qui expliquerait la présence de liaisons hydrogène au sein de l'acide phytique et l'existence de 6 fonctions acides fortes, 2 fonctions faibles, et 4 très faibles. On admet donc l'existence de trois phytates de sodium correspondant à la saturation par la soude des différentes fonctions acides.

1) Un phytate acide où sont neutralisées les 6 fonctions acides fortes, le pH de la solution est de 4,5 - 5 la formule $C_6 H_{18} O_{27} P_6 Na_6$.

2) Un phytate neutre où sont neutralisées les 2 fonctions faibles, le pH de la solution est de 7,5 - 8, la formule $C_6 H_{14} O_{27} P_6 Na_8$.

3) Un dernier sel où sont neutralisées les fonctions très faibles, dont la solution est à pH 9,7, la formule est $C_6 H_{12} O_{27} P_6 Na_{12}$.

PROPRIETES PHYSIQUES

Le phytate de sodium est un sel cristallisé en prismes incolores, inodores. Il est peu soluble dans l'eau froide, très soluble dans l'eau au-dessus de 50°, insoluble dans l'alcool. Il précipite par les alcalino-terreux et les sels métalliques.

Les phytates de soude sont utilisés sous formes de solutés liquides, visqueux, jaune ambré. La solution à pH 4,5 où 6 fonctions acides seulement sont neutralisées, est celle dont le goût est le plus discret.

Le poids moléculaire du phytate de sodium à 12 atomes de sodium est de 924, dont 186 sont constitués par le phosphore, c'est-à-dire 20,13 %.

ESSAIS

Ni l'acide phytique, ni les phytates ne sont inscrits à la pharmacopée. Un certain nombre d'essais peuvent être pratiqués.

Identification

1. En présence d'acide nitrique, on obtient un précipité blanc, abondant quand on verse goutte à goutte du réactif nitromolybdique à ébullition. Le précipité se dissout dans l'eau distillée et reprécipite en présence du

réactif nitromolybdique en donnant une couleur jaune par formation d'un phosphomolybdate.

2. Sur le surnageant de centrifugation obtenu à partir d'un mélange de phytate et de réactif à l'acétate d'uranyle, on fait réagir un réactif à l'acétate de Magnésium et d'uranium. On obtient un précipité jaune verdâtre cristallisé et dense de sel de Streng. (Recherche du Sodium).

Dosage

On dose le phosphore total et le phosphore minéral. La différence donne le phosphore organique, d'où la teneur en phytate de sodium anhydre puisque le sel contient 20,13 % de phosphore.

Le dosage du phosphore total se fait par colorimétrie par le réactif nitromolybdovanadique après minéralisation par la méthode de Kjeldahl.

Le dosage du phosphore minéral est réalisé par la même méthode, mais sans minéralisation préalable.

Dosage de l'Inositol

Après avoir ajusté le pH de la solution à 2,90- 3,00 par l'acide nitrique et l'hydroxyde de sodium, on réalise une hydrolyse à 120° pendant 24 heures en ampoules scellées.

Le dosage doit se faire à la fois sur la solution à doser, sur témoin inositol (solution décimoléculaire Inositol Codex 1949) et sur un témoin zéro (eau distillée).

On ajoute aux trois essais un excès de solution titrée d'acide périodique en présence d'acide sulfurique. (Codex 1949).

On fait réagir un excès de solution titrée d'anhydride arsénieux (Codex 1949) que l'on titrera par la solution aqueuse d'Iodure de potassium à 20 %.

Le titre minimum d'Inositol doit être de 17,50 %.

MODE D'ACTION DU PHYTATE DE SOUDE

L'action du phytate de soude varie à la fois avec l'espèce utilisée, la teneur du régime en phosphore et la teneur en calcium. CANALS MARIGAN et CORDIER montrent que chez les ruminants et le lapin, dont l'unique source de phosphore est végétale donc phytique, l'absorption du phosphore n'est pas perturbée car l'acide phytique est dissociée par une phytase intestinale, et que, de ce fait, il n'y a pas de trouble de l'absorption du calcium. Par contre, chez le rat, l'absorption du phosphore phytique est inférieure de 50 % à celle du phosphore inorganique, l'excès de phytate provoquera à la fois une carence phosphorée, à cause de la libération insuffisante de phosphore phytique, et une carence calcique avec rachitisme à cause de la fixation du calcium alimentaire sur le phytate, ce qui le rend inabsorbable. (MELLAMBY 1949).

Chez l'homme les travaux montrent que le phytate entraîne essentiellement un trouble de l'absorption du calcium, la carence phosphorée ne survient pas car l'apport phosphoré est toujours abondant dans une alimentation omnivore. Par contre, le défaut d'absorption est marqué par une augmentation du taux de calcium fécal total (BENNEMAN et CARROL 1955), par une augmentation de l'excrétion fécale de calcium endogène (BRONNER et HARRIS 1956) (MILHAUD et AUBERT 1962) par une diminution nette de la calciurie (HENNEMAN 1956, LICHTWITZ et coll. 1958). La Vitamine D n'agit pas sur ce phénomène et n'améliore pas le bilan calcique des individus traités par le phytate de soude (Mc CANCE et WIDOWSON, 1942, WASSERMAN 1962).

Pourtant, si l'action intestinale du phytate de soude paraît schématique, il faut noter dès à présent quelques variations individuelles qui compliquent l'interprétation des résultats. La présence, semble-t-il, inconsistante, des phytases intestinales chez l'homme permet une dissociation de l'acide phytique, une libération du calcium et une absorption du Phosphore phytique et du Calcium, supprimant les effets hypocalciuriques du phytate (NICOLAYSEN 1951). Dans des conditions alimentaires

normales, l'apport d'acide phytique est suffisamment faible pour qu'il n'intervienne pas dans le métabolisme calcique (BRONNER 1956). Enfin, l'aboutissement terminal de l'action du phytate, les échanges osseux, ont été encore assez peu étudiés et les résultats obtenus sont difficiles à interpréter. CANALS, MARIGNAN et CORDIER donnent à des souris de la phytine marquée, ils constatent que la fixation sur l'os de Ca 45 est inhibée, sans doute du fait du défaut d'apport en calcium provoqué par la phytine. Mais MILHAUD et AUBERT, chez des malades de LICHTWITZ constatent que si le bilan calcique devient négatif sous phytate, cela n'empêche pas que les échanges osseux soient augmentés, sans doute grâce à une stimulation par un apport phosphoré supplémentaire.

Ainsi, le phytate de soude à doses suffisantes paraît limiter l'apport calcique, donc réduire la calciurie. La présence d'une phytase intestinale, l'apport phosphoré supplémentaire, peuvent modifier la réponse de l'organisme. Pourtant, dans certaines conditions bien délimitées, l'administration de phytate de soude peut constituer un test d'exploration du métabolisme calcique qu'ont conçu et mis au point les auteurs français LICHTWITZ, DE SEZE et coll.

*

* *

TEST AU PHYTATE DE SOUDE DANS LE DIAGNOSTIC

DES OSTEOPATHIES

LICHTWITZ, DE SEZE, HIOCO et BORDIER étudient depuis 1958 un test d'exploration en privant l'organisme de calcium par l'intermédiaire du phytate de soude. Si le phytate de soude empêche l'absorption par l'intestin du Calcium alimentaire, on peut penser que la totalité du calcium urinaire résiduel sera composée de calcium endogène, d'origine osseuse. Ce test permet d'établir la part du calcium alimentaire et du calcium d'origine osseuse dans le calcium urinaire, donc d'évaluer à la fois les possibilités d'absorption calcique et l'intensité de l'ostéolyse osseuse.

Ces auteurs proposent le protocole suivant : La calciurie des 24 heures est déterminée plusieurs fois pour obtenir une calciurie moyenne, puis 6 grammes de phytate de soude sont administrés pendant deux jours, on dose la calciurie de ces deux jours. Mesurant la diminution de la calciurie moyenne, ils établissent un "pourcentage de chute" retenant le chiffre minimum de calciurie observé, ils objectivent le taux de la "calciurie résiduelle".

Leurs résultats montrent que chez 40 sujets normaux la chute de la calciurie sous phytate de soude est de 44 ± 30 mg, soit 30 % de la calciurie de base, que la calciurie résiduelle se situe chez l'adulte à 100 ± 40 mg et que malgré des différences individuelles on peut considérer comme normale une calciurie résiduelle comprise entre 60 et 140 mg. Dans les ostéopathies les résultats sont les suivants : dans l'ostéomalacie le test au phytate ne provoque aucune modification de la calciurie car la calciurie initiale est basse, l'absorption digestive faible et la totalité du calcium absorbé est fixée sur le squelette. Dans l'ostéoporose la chute de la calciurie est habituellement intense, supérieure à 60 % et la calciurie résiduelle est faible, 65 mg en moyenne. Dans l'hyperparathyroïdie, la calciurie haute en raison de l'ostéolyse

accentuée, ne se modifie pas sous phytate de soude. Dans le Paget, on observe dans $2/3$ des cas une absence de chute de la calciurie, avec calciurie résiduelle élevée, dans $1/3$ des cas une réponse normale. Enfin, dans les proliférations malignes on constate dans $2/3$ des cas une absence de chute, dans $1/3$ des cas une réponse de type ostéoporose avec chute importante de la calciurie résiduelle faible. Ainsi le test au phytate de soude permet chez l'adulte de dissocier la part endogène de la part exogène du calcium urinaire, d'évaluer l'intensité de l'ostéolyse et la capacité d'absorption du calcium.

Pourtant certaines précautions doivent être prises, évitant des causes d'erreur signalées par les auteurs. L'apport calcique doit être modéré. Le calcium peut en effet être absorbé si l'apport de phytate est insuffisant pour le bloquer en totalité. Comme 5 grammes de phytate bloquent 1 gramme de calcium, la dose du test doit être de 5 gr au minimum par jour, avec un apport calcique de 600 mg environ. L'état rénal intervient; dans les tubulopathies, la réduction du calcium alimentaire ne peut renter sur la fuite obligatoire du calcium, dans les atteintes glomérulaires la calciurie déjà à son taux minimum ne peut être modifiée. La présence de phytases intestinales pose un problème plus difficile. L'élévation de la phosphaturie au cours de l'épreuve au phytate semble traduire une dissociation intestinale par des phytases, dans ce cas on peut se demander si le phytate a vraiment joué son rôle de fixateur du calcium. Malgré ces difficultés d'interprétation, on constate que l'épreuve au phytate est précieuse dans le diagnostic des hypercalciuries, opposant les hypercalciuries par hyperostéolyses des hypercalciuries par impossibilité de fixation osseuse, surtout quand ont pu être réalisées différentes conditions : apport calcique faible, apport de phytate de bonne qualité, exempt de phosphore libre, intégrité rénale.

Nous allons étudier l'action du phytate de soude chez le vieillard. D'après ce qu'on sait du métabolisme calcique du sujet âgé, les renseignements obtenus seront différents; en effet, l'intégrité rénale est rare, l'hypercalciurie exceptionnelle, la carence calcique probable. Pourtant nous verrons que cette épreuve nous a apporté des renseignements intéressants chez le sujet âgé.

BAISSE DE LA CALCIURIE INFÉRIEURE A 25 % - 18 Cas

Nom	Age	Calcémie	Phospho-Calciurie		P. Urinaire		t.	Observations	Vit. D	
			crémie	av. ap.	av. ap.	av. ap.				
BAR.	82	88-98	31-37	59	52	335	530	1,5	O.P. Discrète	Type OP
COU.	79	96	23	34	34				O.P. D.	
GERR.	80	104	30	56	49				O.P. D.	" OP
PASC.	77	100	39	50	42				O.P. D.	" OP
LEG.	81	92	30	22	28	205	279	2,6	O.P. D.	
PONC.	83	76-102	21-47	18	17	247	367	1,5	O.P. D.	
RIG.	70	95-98	28-29	103	105	462	502	0,5	OP.D. Arthrose	
BAU.	78	96-106	29-36	46	35				O.P. D.	
KRAM.		88-95	31-29	16	15				O.P. D.	
LAGR.	83	110	20	64	60	427	341		O.P. D.	" OM
POUL.	70	93	27	57	86	578	560		OP. M.	" OP
LAPE.	82	96-70	30-26	64 -	55	105	152	2,9	OP.D. +Cyphose	" OP
LOC.				120 -	100	310	580		OP.D.	
CLAU.	80	82-80	32-24	83 -	70	383	1214	8	OP.Majeure	" OP
JACQ.	82	83	20	30	65	320	525	3,5	OP.D. Spondyl arthrose	
CRUZ.	85	100-103	30	63	46	282	590	2,7	OP.Majeure	" OP
RIV.	76	85-79	29-35	19	14	243	502	4,5	OP. D.	
CSES.	70	88-84	34-48	53	49	551	785	2,5	OP.Majeure	

Nom	Age	Calcémie	Phospho- rémie	Caici- urie		t	P. Uri- naire		t	Observations	Epreuve à la Vit. D
				Av.	Ap.		Av	Ap.			
GRAN.	78	84-83	26-19	71	52	1,9	410	560	2	O.P.D.	Type O.P.
DECH.	85	98	25	47	15	1,9				O.P.D.	
BAB.	96	98	34	55	39	2	322	477	2,6	OP. Majeure	
BRE.	80	98-82	31-41	45	25		210	348	1,3	OP. Majeure	" O.P.
BOU.	79	97-88	31-31	104	67	1,7	433	588	1,4	O.P.D.	"
FAT.	79	87-90	31-32	64	40	1,9				O.P.D.	
MEL.	85	93	38	94	54	2	401	395	1	OP. Majeure	" O.P.
JUN.	71	91-83	31-37	167	95	2,2	381	643	2,8	O.P.D.	
SOB.	82	92	41	91	50	1,8	270	590	3	OP. Majeure	" O.P.
FRA.	81	93	26	38	25	1,8	340	660	3,3	O.M.D.	" O.M.
BAR.	76	84-83	26-24	31	19	1	292	456	2,4	O.P.D.	
DUM.	92			78	55		400	545	3,9	OP. Majeure	
ALB.	69?	92-97	35-35	147	106	2,2	392	620	3,1	OP. Majeure	

BAISSE MOYENNE DE LA CALCIURIE - 13 Cas

Nom	Age	Calcé- mie	Phospho- rémie	Calci- urie			P.Uri- naire			Observations	Epreuve à la Vit. D.
				Av.	Ap.	t	Av.	Ap.	t		
JAR.	85	83-82	20	37	17	3	209	280	2,3	O.P. Moyenne	
PEL.		86-84	24	108	42	6	450	740	6,7	O.P. Majeure	
DIJ.	80	85-88	29-26	137	76	9	547	1100	6,7	O.P.D.	
LUV.	80	84-90	35-27	92	56	3,8	309	611	7,7	O.P.D. + C + cyphose	
StC.	84	95	31	63	31	5				O.P. Majeure	Type O.M.
PAQ.	75	90	50	117	52	2,3				O.P. Maj. + C cyphosco- liose	Type O.P.
FAR.	83	90	29	31	14	2,4				O.P.D. arthrose	
BES.	79	96-95	29-32	73	20	2,9	367	490	2,3	Arthrose	Type O.M.
TAR.	88	92-88	24-26	268	179	4	385	530	1,8	O.P. Majeure	" O.P.
BLA.	80	75-100	26-28	70	24	3,3	320	640	3,8	O.P. D. + arthrose	" O.P.
ZEY.		95	30	38	14	3,3				O.P.D.	
BON.	81	95	26	74	45	2,5				O.P. Majeure	" O.P.
GAR.	89	96	36	84	24	3,3				Arthrose	" O.P.
GIO.	79	92	25	119	50	3,6	410	670	3	Arthrose	

BAISSE SIGNIFICATIVE DE LA CALCIURIE - 14 cas

C H A P I T R E I I I

L'ACTION DU PHYTATE DE SOUDE CHEZ LE VIEILLARD

MOYENS D'ETUDE

TECHNIQUES UTILISEES

Les dosages chimiques sont effectués pour le calcium par méthode complexométrique à l'EDTA avec le réactif de PATTON et RIEDER, pour le phosphore par la méthode colorimétrique de BRIGGS, avec le réactif sulfomolybdique. Les bilans des entrées et des sorties sont effectués pour le calcium et le phosphore par les soins de Madame CHAPUY suivant la méthode habituelle du service; les périodes de bilan sont de 5 jours, les aliments dont la teneur en Ca et en P est connue, sont pesés, les urines et les selles sont recueillies, les selles calcinées dans leur totalité puis reprises à l'acide chlorhydrique, le dosage se faisant dans cette solution diluée. Les bilans au Ca 45 ont été réalisés par les soins de Mme BOLOT et M. BIZOLLON avec la technique de mesure précisée dans le rapport de Mme BOLOT et interprétés mathématiquement suivant la méthode de MILHAUD et AUBERT. Les tests statistiques sont le test t de différences des moyennes et le test χ^2 de comparaison des proportions.

ADMINISTRATION DU PHYTATE DE SOUDE

Le phytate de soude utilisé a été successivement du

Phytate Daniel BRUNET(*) présenté en solution, et du phytate d'origine anglaise (LIGHT), solide et mis en solution par nos soins. L'analyse directe de ces produits montre l'absence de radicaux phosphorés libres, le dosage après calcination confirme la pureté des produits. La posologie adoptée est de 7 gr.50 puis 5 gr. de phytate par jour, répartis entre les trois repas et poursuivis 4 jours. L'apport calcique simultané est toujours inférieur à 900 mg. La tolérance est moyenne, nausées et accélération du transit sont fréquents. Ces troubles sont signalés par les différents auteurs, mais HENNEMAN, LICHTWITZ notent que la tolérance s'améliore après quelques jours d'adaptation. Cette intolérance demeure un inconvénient dans l'épreuve diagnostique car le médicament n'est administré que pendant quelques jours et avant adaptation la diarrhée peut réduire la diurèse, modifier l'apport calcique et gêner la collection des urines. Elle a rendu l'épreuve ininterprétable dans 3 cas. On peut pallier cet inconvénient en fractionnant suffisamment les doses, en administrant la solution glacée, en adjoignant des antiémétiques, en utilisant la préparation complexe PHYTAT D.B. qui paraît mieux supportée.

Les sujets étudiés sont des vieillards de l'Hospice des Charpennes, tous âgés de plus de 75 ans, hébergés depuis plus de six mois et adaptés à leur nouveau genre de vie. Certains souffrent, certains présentent une ostéoporose prédominante, d'autres une arthrose, le critère principal de choix restant leurs possibilités intellectuelles et leur bonne volonté pour participer à une exploration peu gênante, mais qui demande du soin. Notre étude a volontairement éliminé les ostéoses décalcifiantes malignes, le Paget et les ostéomalacies avec fissures de Looser Milkman.

Dans 45 cas, l'épreuve a été réalisée dans de bonnes conditions et a pu être interprétée. Le bilan comprend une exploration clinique et radiologique d'une part, une exploration biologique d'autre part. Les sujets recueillent leurs urines pendant 12 jours, les 4 premiers jours

(*) Nous remercions le laboratoire Daniel BRUNET d'avoir aimablement mis à notre disposition une partie du phytate de soude nécessaire.

permettent d'évaluer la calciurie de base, les 4 jours suivants sont ceux où le phytate est administré, les 4 derniers jours permettent d'étudier le retour à la normale de la calciurie. Calcémie et phosphorémie sont contrôlées avant et après traitement, calciurie et phosphaturie sont dosées pendant les 12 jours de l'épreuve. Dans certains cas un test à la Vitamine D avait pu être pratiqué auparavant, de même que des mesures de l'acidité gastrique.

*
* * *

MODIFICATIONS DU METABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE SOUS PHYTATE DE SOUDE

A - RESULTATS

L'étude de la calciurie initiale de ces sujets âgés montre qu'elle est déjà très basse : 69,3 mgr en moyenne avec une dispersion faible, les limites de l'intervalle de confiance étant de 85 et 55 mg, en dehors de deux chiffres extrêmes à 268 mg et 167 mg. La calciurie initiale est donc nettement basse. La calciurie moyenne observée après l'épreuve est de 49,06 mg. La chute n'est pas significative, mais on constate en regardant le schéma 2 en accord avec les observations de LICHTWITZ des réponses très diverses, variables avec les individus. Aussi y a-t-il lieu d'analyser les différents types de réponses observées.

Pour évaluer chez chaque malade l'intensité de la chute de la calciurie, on dispose de différents moyens. On peut tenir compte du chiffre de calciurie le plus bas, mais les variations de la calciurie sont telles, qu'interpréter avec un seul chiffre nous paraît aléatoire. On peut étudier la représentation graphique des courbes de calciurie et de phosphaturie, cette méthode permet de voir rapidement le type de réponse au phytate, chute nette, chute moyenne, absence de chute. La méthode est commode en clinique où on obtient une impression sans avoir à faire de calculs. (voir schéma 3)

Chute de Calciurie

sous p

150 inférieure à 25%

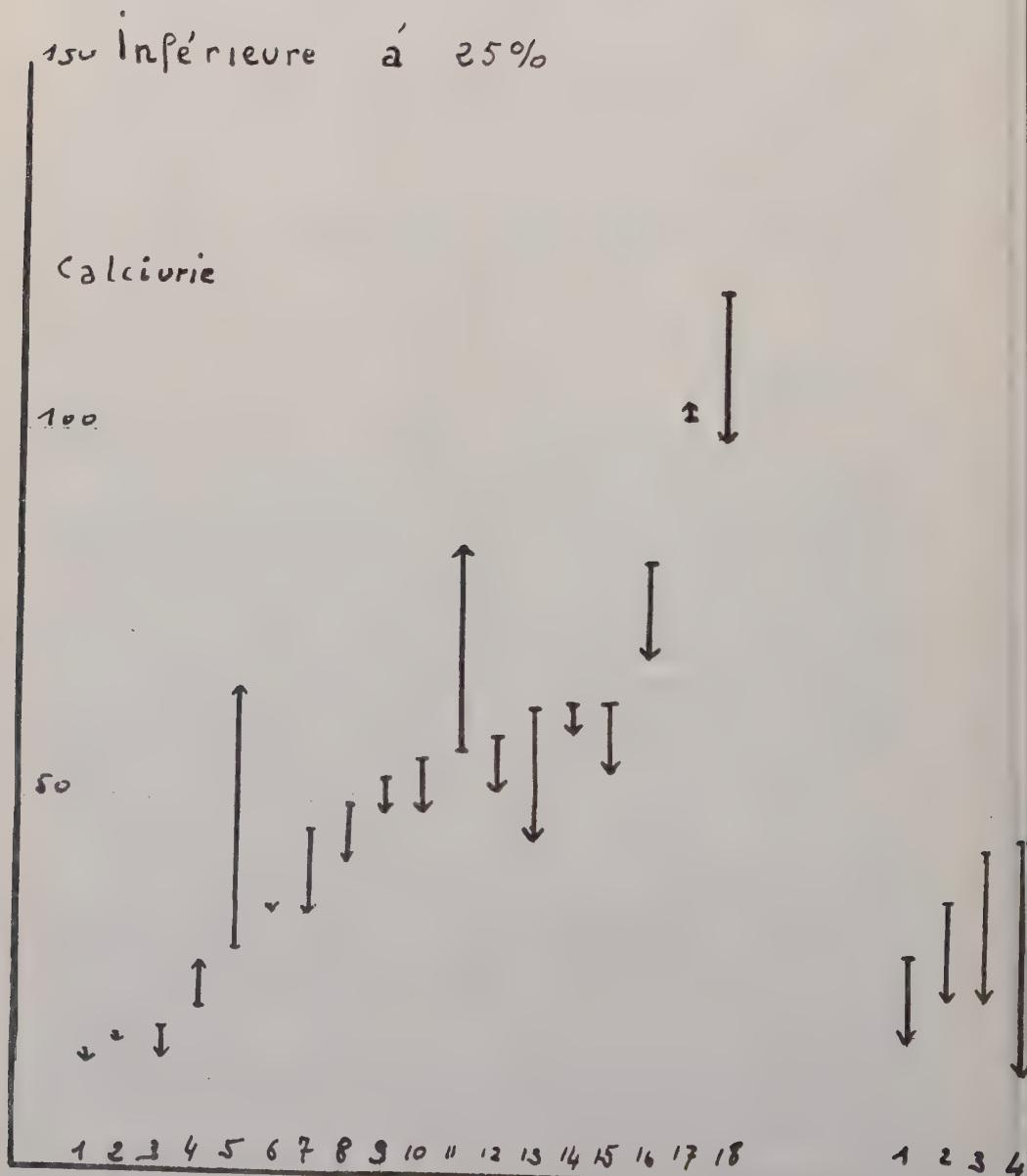
Calciurie

100

50

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18

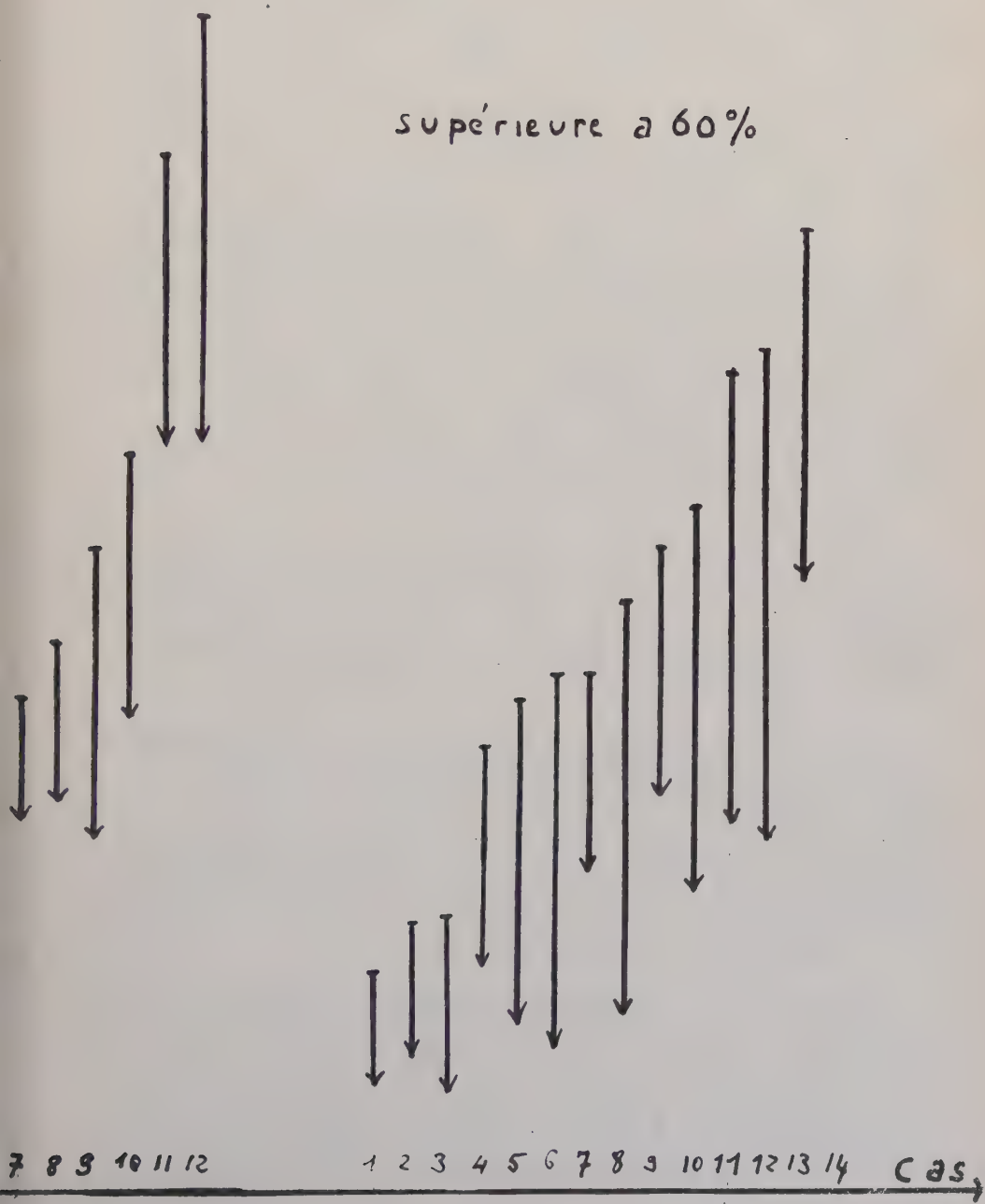
1 2 3 4



Ta Te

268 ↓

supérieure a 60%

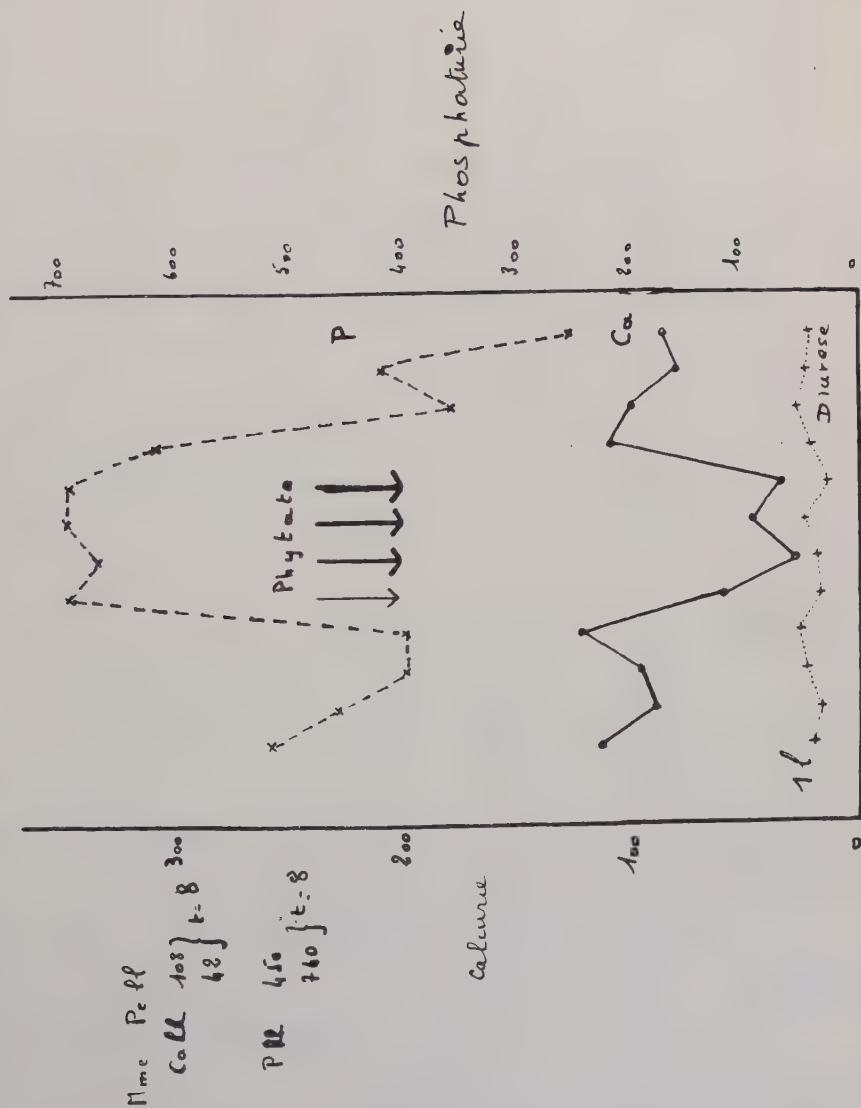


On peut calculer le pourcentage de chute en comparant la moyenne des calciuries de 4 jours avant et sous phytate. Enfin on peut calculer statistiquement si la chute de la calciurie par rapport à la calciurie initiale est significative. Cette méthode est plus rigoureuse car elle tient plus exactement compte des variations spontanées de la calciurie. L'analyse statistique nous montre trois types de réponses au phytate : dans 14 cas la chute de la calciurie est significative pour $P = 0,05$, dans ce cas le pourcentage de chute est supérieur à 60 %; dans 13 cas la chute est faiblement significative : $P = 0,10$, la chute est comprise entre 25 et 60 % de la calciurie initiale ; enfin dans 18 cas la calciurie se modifie peu et la chute est inférieure à 25 %. Ainsi apparaissent trois types de réponses au phytate de soude : une chute importante, une chute modérée, une absence de chute. En fait statistiquement sont seules valables les deux groupes extrêmes, les réponses intermédiaires, pourcentage de chute compris entre 25 et 60 % sont discutables. Il aurait fallu en fait prolonger les dosages de calciurie car les variations spontanées de la calciurie sont telles que les chutes discrètes sous phytate demandent à être confirmées par des épreuves portant sur plus de jours.

La calciurie résiduelle sous phytate de soude est relativement homogène, en moyenne à 49 mg, les limites de l'intervalle de confiance sont à 60 et 40 mg. On peut se demander si elle ne représente pas l'élimination obligatoire de calcium endogène chez tous les sujets âgés.

Le délai de chute de la calciurie est bref, la chute survient dès l'administration de phytate. C'est dans 3 cas seulement que la chute de la calciurie survient au bout de 24 heures d'administration traduisant peut-être un retard d'absorption ou d'élimination. Le retour à la normale de la calciurie survient dès l'arrêt de l'administration du phytate, traduisant l'action immédiate du phytate de soude sur l'absorption calcique.

L'action sur la phosphaturie mérite d'être étudiée ; nous avons successivement analysé l'action globale sur la phosphaturie, puis la modification observée dans chaque cas. La phosphaturie initiale moyenne des 32 cas est de 350 mg; elle passe à 554 mg en moyenne, l'élévation est significative. Le phytate employé chez le vieillard à la

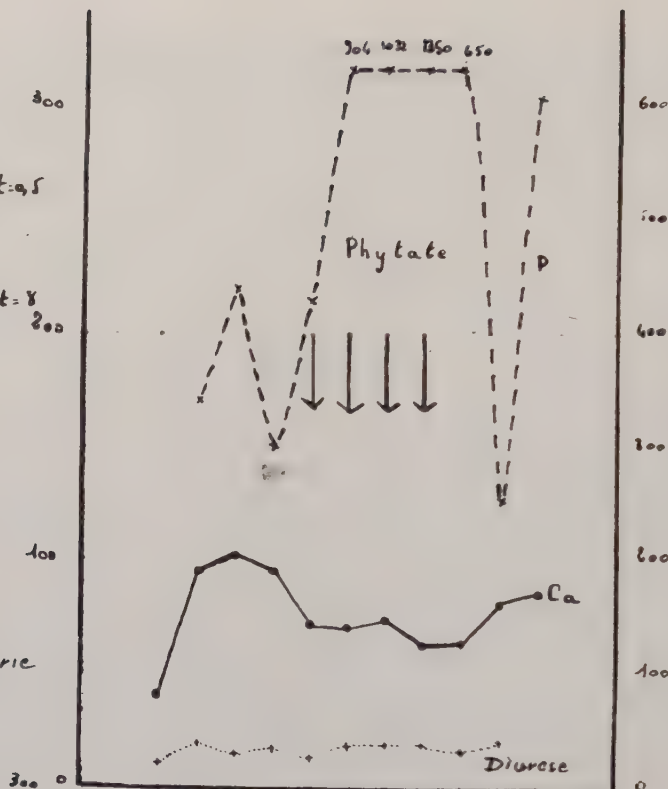


Mr Claud...

CaLL 83 } t=9.5
70

PPP 353 } t=8
1216 } 200

Calcium

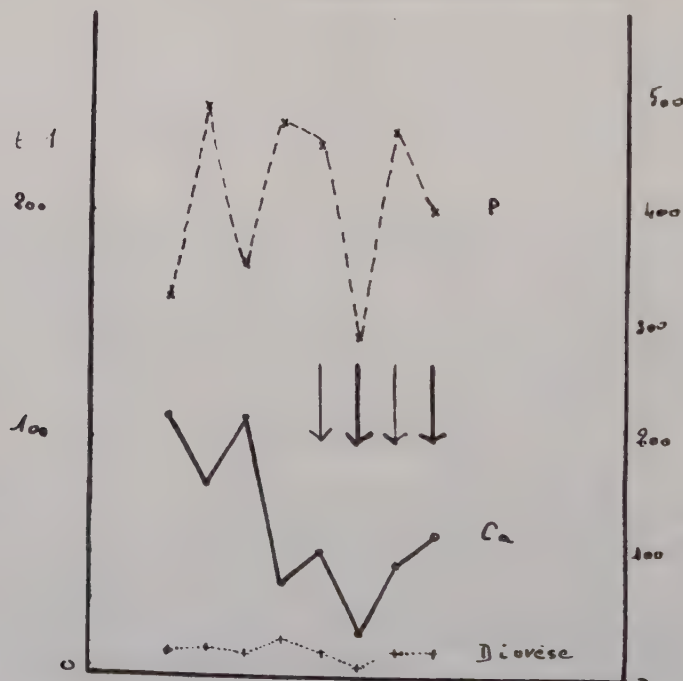


Mme Mel...

CaLL 94 } t=1
54

PLL 401
395

Calcium



dose de 5 gr. par jour fait augmenter la phosphaturie. Nous avons, comme pour la calciurie, étudié statistiquement les réponses dans les 32 cas où le dosage a été pratiqué. On sait en effet que les variations quotidiennes de la phosphaturie sont encore plus importantes que celles de la calciurie et nous voulions être sûrs qu'il ne s'agissait pas d'une élévation apparente. On note que la phosphaturie augmente significativement ($P = 0,05$) dans 21 cas; elle augmente discrètement, de façon non significative dans 48 cas; elle reste stable 3 fois. Nous avons étudié la corrélation entre la modification de la phosphaturie et la modification de la calciurie. Dans le groupe où la calciurie baisse nettement, 6 phosphaturies augmentent, 2 se modifient peu; dans le groupe où la calciurie reste stable, la phosphaturie augmente 7 fois et reste stable 5 fois; dans le groupe intermédiaire, la phosphaturie augmente significativement 8 fois et ne se modifie pas 4 fois. Donc la fréquence des réponses hyperphosphaturiques est la même dans les trois groupes de malades donc quelle que soit la réponse calciurique.

L'action sur la calcémie. La calcémie moyenne est avant épreuve de 91,93 mg (43 cas), elle passe à 89,5 mg. après (24 cas); la différence n'est pas significative. La phosphorémie est à 29,65 mg (43 cas), elle est à 31,85 mg (21 cas) après phytate. La différence n'est pas significative.

TABLEAU I

	Cas	Avant phytate	Sous phytate	Cas	Valeur de t
CALCIURIE	45	69,31 [±] 15,75	49,67 [±] 12	45	1,8 non significatif
PHOSPHATURIE	32	350	554	32	4 significatif
CALCEMIE	43	91,93	89,5	24	1,42 non significatif
PHOSPHOREMIE	43	29,65	31,85	21	1,16 non significatif

Calciurie en milligramme par 24 heures

Phosphaturie en milligramme par 24 heures

Calcémie en milligramme par litre

Phosphorémie en milligramme par litre

B - COMMENTAIRES

Le phytate de soude à doses importantes ne provoque pas de modifications de la calcémie, ni de la phosphorémie. La carence d'apport en calcium, l'excès d'apport phosphoré ne troublent pas l'homéostasie calcique du sujet âgé.

Le phytate de soude provoque des modifications de la calciurie qui varient avec l'individu. On peut opposer trois réponses : une réponse moyenne, une chute nette de la calciurie, une absence de chute de la calciurie. Ces résultats correspondent à ceux observés chez l'adulte et chez le vieillard par LICHTWITZ. On sait que cet auteur observe dans les ostéoporoses séniles pures des chutes importantes de la calciurie, dans les ostéomalacies radiologiques avec fissures de Looser Milkman une absence de chute, dans les formes mixtes des réponses variables. Mais ses sujets sont moins âgés que les nôtres et les calciuries de départ sont plus élevées. Pourtant on peut penser que la part du calcium alimentaire dans la calciurie était encore importante tandis que dans le groupe où la calciurie n'est pas modifiée on peut penser soit qu'il s'agit d'une ostéolyse, soit d'une ostéomalacie. Nous allons donc comparer ces deux groupes extrêmes pour chercher à expliquer l'absence de chute de la calciurie.

L'action sur la phosphaturie nous a surpris. L'élévation de la phosphaturie sous phytate n'est pas constante chez l'adulte (LICHTWITZ et coll.) FOURMAN observe même que c'est quand la phosphaturie s'élève le moins que la calciurie baisse le plus. Nous observons chez le vieillard une augmentation de la phosphaturie dans 2/3 des cas, sans concordance avec la réponse calciurique. Cette hyperphosphaturie peut être due à deux mécanismes différents, soit la présence de phosphate minéral dans le phytate, soit la présence de phytases intestinales. Nous avons contrôlé la pureté des produits employés : dans les deux solutions utilisées les phosphates libres étaient indosables. On est donc obligé d'admettre la présence de phytases qui sont capables de dissocier une partie du phytate de soude en excès, l'autre partie ayant fixé le calcium alimentaire.

*

* *

INTERPRETATION DU TEST AU PHYTATE DE SOUDE

Si le sujet âgé réagit de deux façons différentes au phytate de soude, la réponse marquée par une chute significative est relativement facile à interpréter. Elle est celle des ostéoporoses pures, dont la calciurie est en majeure partie d'origine alimentaire. Nous verrons que certaines épreuves : bilan au Ca 45, étude radiologique confirment cette impression. Par contre l'absence de chute de la calciurie peut être théoriquement interprétée de deux façons différentes; il peut s'agir soit d'une ostéolyse augmentée, soit d'une ostéomalacie avec hyperfixation du calcium alimentaire. Nous allons comparer dans les deux groupes extrêmes, opposés par leur réponse au phytate de soude, les autres données biologiques et cliniques qui nous permettent de confirmer l'une ou l'autre hypothèse.

Les épreuves biologiques donnent les résultats suivants : la calcémie des 14 sujets dont la calciurie baisse est de 91 mg; elle est de 92,5 mg chez les 18 dont la calciurie ne bouge pas; la différence n'est pas significative. La phosphorémie du premier groupe est en moyenne de 39,71 mg, celle du deuxième groupe de 28,32 mg; la différence n'est pas significative. La phosphaturie du premier groupe est de 375 mg, celle du deuxième groupe de 323 mg; la différence n'est pas significative. Par contre l'étude des calciuries montre qu'il existe une différence entre les deux groupes : la calciurie moyenne initiale est dans le groupe où la calciurie baisse de 93,64 mg; significativement plus élevée que dans le deuxième groupe où la calciurie initiale est de 53,17 mg ($t = 2,92$). L'épreuve à la Vitamine D a été pratiquée chez quelques sujets. Quand la calciurie baisse sous phytate on constate que dans 5 cas la réponse à la Vitamine D est de type ostéoporose pure, dans 2 cas de type ostéomalacie. Dans le groupe où la réponse au phytate montre une absence de chute de la calciurie, la réponse à la Vitamine D est 7 fois cel-

le d'une ostéose pure, 1 fois celle d'une ostéomalacie. Il n'apparaît donc pas ici de différence entre les deux groupes, mais il faut noter que l'épreuve à la Vitamine D a été effectuée plus d'un an avant l'épreuve au phytate de soude et que les chiffres de calciurie observés au moment de l'épreuve au phytate sont toujours plus bas que ceux observés au moment de l'épreuve à la Vitamine D, ce qui doit faire supposer que l'état calcique n'est pas identique chez les malades et que la comparaison des deux tests est un peu aléatoire.

TABLEAU II

RESULTATS BIOLOGIQUES CHEZ LES SUJETS DONT LA CALCIURIE
BAISSE SIGNIFICATIVEMENT ET CHEZ CEUX DONT LA CALCIURIE
RESTE STABLE

	Nombre de cas	Calcémie baissant sous phytate	Nombre de cas	Calciurie stable sous phytate	Valeur de t
CALCEMIE	14	91	17	92,55	0,8 non signif.
PHOSPHOREMIE	14	29,71	17	28,32	0,88 non signif.
CALCIURIE initiale	14	93,64±18	18	53,17±12	2,92 signif.
PHOSPHATURIE initiale	8	375	12	323	1 non signif.

TABLEAU III

CORRELATIONS ENTRE SIGNES CLINIQUES
ET TEST AU PHYTATE DE SOUDE

Signes cliniques	Calciurie baissant sous phytate	Calciurie stable sous phytate	χ^2
Souffrent	7	6	2,40
Ne souffrent pas	4	8	
Intensité de	6 majeures	4 majeures	
L'ostéoporose	8 discrètes	14 discrètes	
Réponse à la	5 augmentations	7 augmentations	
Vitamine D	2 sans augmentation	1 sans augmentation	
Atteinte digestive	2 chimismes normaux	1 chimisme normal	
	2 hypochlorhydries	3 hypochlorhydries	

L'étude radiologique nous a apporté un renseignement intéressant : chez les sujets dont la calciurie baisse, l'ostéoporose est majeure avec tassements vertébraux dans 6 cas sur 14 alors qu'elle n'est importante que 4 fois sur 18 quand la calciurie ne baisse pas. Le test χ^2 n'est pas significatif car la série est courte, mais on peut tout de même retenir la plus grande fréquence de réponses au phytate de type ostéoporose dans les grandes ostéoporoses radiologiques.

COMMENTAIRES

L'ensemble de ces observations nous permet d'obtenir quelques résultats positifs. La chute importante de la calciurie sous phytate de soude s'associe à une calcémie, une phosphorémie, une phosphaturie normales, une calciurie pas très basse et une ostéoporose majeure radiologique le plus souvent. Cette réponse est donc bien en faveur de l'ostéoporose pure. La réponse marquée par une absence de la calciurie s'associe à une calcémie, une phosphorémie et une phosphaturie normales, une image radiologique qui est plus souvent celle d'une ostéoporose discrète, une calciurie basse. Ces renseignements nous permettent d'affirmer que ce type de réponse n'est pas chez le vieillard en faveur d'une ostéolyse car la calciurie est trop basse. Elle n'est pas en faveur non plus d'une atteinte rénale car l'élévation de la phosphaturie et le maintien d'une phosphorémie plutôt basse sont contre cette hypothèse. On peut penser qu'il s'agit d'une ostéomalacie, mais le maintien d'une calcémie et d'une phosphorémie identiques à celle des sujets précédents ne confirme pas cette hypothèse. Deux tests pourraient préciser la présence ou l'absence de l'ostéomalacie : la biopsie montrant des bordures ostéoïdes, l'épreuve au Ca 45. Nous n'avons pas pu pratiquer d'examen histologique, mais nous avons pratiqué 3 explorations au Ca 45 dont nous allons analyser les résultats. Ils n'auront pas de valeur absolue car ils sont trop peu nombreux, mais pourront nous donner quelques renseignements.

*

* *

RENSEIGNEMENTS APPORTES PAR LES EXPLORATIONS AU Ca 45

On a pratiqué chez 3 malades une exploration au Ca 45. On sait que chez l'adulte témoin (MILHAUD, MIRAVET) le pool est d'environ 6,50 gr., la vitesse d'échange de 1300 mg, les échanges osseux sont équilibrés, autour de 1000mg tant pour l'accrétion ($V_o +$) que pour l'ostéolyse ($V_o -$). Dans l'ostéoporose sénile on constate une diminution du pool calcique, un ralentissement de la vitesse d'échange (turnover) et une diminution des échanges osseux. Dans l'ostéomalacie sénile avec fissures de Looser Milkman (nous

donnons les résultats obtenus dans deux cas) le pool ou calcium mobile est augmenté, une fois très nettement, une fois discrètement, le turnover est bas, les échanges osseux sont faibles, la calciurie est très basse, le calcium fécal endogène élevé, l'absorption calcique faible.

TABLEAU N° IV

RESULTAT DES EXPLORATIONS CALCIQUES CHEZ DES TEMOINS
(chiffres de MILHAUD et Mme MIRAVET)
dans deux ostéomalacies séniles avec fissures,
et les trois malades chez lesquelles l'exploration au phytate a été effectuée

Réponse au Phytate	Age	Pool	Vt	Vf	Vu	F	Vi	Va	%	Bilan	Vo +	Vo -	
Type OM	43	3630	930		86	160	350			+ 95			Mme LO.
"	52	5100	704	142	96	380	360	121	33	-117	466	583	Mme VI.
Type OP	48	9226	827	103	91	550	340	127	10	-301			Mme LU.
Témoins		6570	1230	120		920	920	360	39	+ 10	880	870	MILHAUD
		6300	1450	130	170	450	600	300	45	0	1150	1150	Mme MIRAVET
Ostéo- malacie sénile		16670	881	150	42	510	536	163	30	- 26	689	718	Sr MA.
		9633	886	185	59	680	491	0	0	-249	641	890	Sr BO.

Vt = turnover en mg
Vf = calcium fécal endogène
Vu = calciurie
F = calcium fécal total

Vi = calcium ingéré
Va = calcium absorbé
Vo + = accrétion
Vo - = ostéolyse

Si on analyse les réponses des trois malades testées, chez les deux premières VI.. et LOC.. dont la calciurie ne baisse pas sous phytate, le bilan au Ca 45 n'est pas en faveur du diagnostic d'ostéomalacie parce que le pool est très faible (3,6 gr et 5 gr), le turnover moyen, la calciurie est plus élevée que dans les ostéomalacies, le calcium

endogène fécal total n'est pas très élevé. Cet ensemble de signes n'est pas celui de l'ostéomalacie. La malade dont la réponse calciurique est de type ostéoporose pure présente un test relativement difficile à interpréter car les apports calciques au cours de l'épreuve ont été très inférieurs à la ration quotidienne habituelle, le pool est plus élevé, le turnover plus faible, mais la fuite de calcium endogène fécal est faible.

L'exploration au Ca 45 dans trois cas n'a pas confirmé l'existence d'une ostéomalacie annoncée par le test au phytate de soude. Les épreuves sont trop peu nombreuses pour avoir une valeur autre qu'indicative.

Le test au phytate de soude ne nous paraît pas donner des renseignements concordants pour analyser le métabolisme calcique du sujet âgé et en particulier différencier les ostéoporoses pures d'ostéomalacies latentes. Si l'épreuve au phytate de soude permet d'opposer deux types différents de réponse à la carence calcique, on ne peut mettre en évidence d'autres signes indiscutables d'ostéomalacie : calcémie, phosphorémie et phosphaturie sont identiques, l'épreuve à la Vitamine D n'apporte pas de résultats concordants, les explorations au Ca 45 n'objectivent pas une ostéomalacie. Nous n'avons pas pratiqué d'examen biopsiques.

*
* *

RECHERCHES SUR LES MECANISMES D'ACTION DU PHYTATE DE SOUDE CHEZ LE VIEILLARD

Si le test au phytate de soude ne donne pas chez le sujet âgé des renseignements diagnostiques précis sur la possibilité d'une ostéomalacie latente, il nous a donné des informations intéressantes sur l'absorption du calcium et du phosphore, sur l'état rénal des vieillards et nous avons essayé de préciser quel était exactement son mécanisme d'action chez le sujet âgé. Nous avons donc étudié et comparé l'action du phytate de soude et l'action de solutions phosphorées inorganiques. Nous avons pratiqué des bilans des entrées et des sorties avec phytate et phosphates, enfin nous avons étudié dans un cas les modifications du métabolisme calcique observées grâce au Ca 45 au moment de l'administration de phytate de soude.

ACTION COMPAREE SUR LA CALCIURIE ET LA PHOSPHATURIE DU PHYTATE DE SOUDE ET DES PHOSPHATES MINERAUX

On peut se demander si l'action du phytate de soude n'est pas due à un apport phosphoré excessif, plutôt qu'à son action complexante. On sait que l'excès de phosphates anorganiques fait baisser la calciurie. MELLAMBY (1949) constate que le phosphore en excès réduit l'absorption de calcium, mais que son action dépressive est moins néfaste que celle du phytate car la Vitamine D peut corriger les effets du phosphate tandis qu'elle n'agit pas pour compenser les effets du phytate de soude. WASSERMANN (1962) note que la chez le poulet phosphates et phytate agissent de la même façon sur la calciurie. VERMEULEN confirme la chute de la calciurie quand on augmente l'apport de phosphore alimentaire. Nous avons comparé les effets du phosphore phytique et du phosphore minéral dans 13 cas. Nous avons administré successivement 5 gr de phytate, soit 1100 mg. de phosphore phytique pendant 4 jours, puis après un intervalle de 4 jours avons administré 3 ampoules d'une solution de phosphates inorganiques (Actiphos) apportant 1170 mg de P et 243 mg de Ca pendant 4 jours. L'apport

phosphoré est donc pratiquement comparable, l'apport calcique de l'Actiphos n'est pas négligeable chez des sujets dont la ration spontanée est faible, mais comme le retentissement du taux du calcium alimentaire sur la calciurie est très faible, nous n'en avons pas tenu compte.

TABLEAU V

COMPARAISON DES RESULTATS SOUS PHYTATE DE SOUDE
ET SOUS ACTIPHOS

N O M	Calciurie Initiale	Calciurie phytate	t	Calciurie Actiphos	t	Phosphaturie Initiale	Phosphaturie Phytate	t	Phosphaturie Actiphos	t
<u>1. EPREUVES CONTRADICTOIRES (5 cas)</u>										
DIJ.	137	76	9	130	0,7	547	1100	6,7	1360	7
LUV.	92	50	3,8	65	2	309	611	7,7	434	2,66
JUN.	167	95	2,24	127	0,4	381	643	2,8	863	4,4
LOC.	120	100	1,9	76	2,6	310	580	3	980	2,65
SOH.	91	50	1,8	50	5,4	270	590	3	540	4
<u>2. EPREUVES PARALLELES (7 cas)</u>										
LIF.	22	28		23		205	279	2,6	479	4,7
POU.	18	17		24		247	367	1,5	580	3,3
BAR.	31	19		26		292	456	2,4	552	
GRA.	71	52	0,9	60		410	560	2	467	
TEM.	108	23		25		308	360	0,5	987	3
CLA.	83	70		86		383	1214	8	595	2,2
BAR.	59	52		59		335	530		455	0,9

Les résultats indiqués au tableau V montrent que la réponse calciurique est variable suivant les sujets, mais pratiquement concordante avec les deux produits phosphorés. Dans 8 cas la chute de la calciurie est faible, non significative, autant avec l'Actiphos qu'avec le phytate. Dans 3 cas, la chute est significative sous phytate, moins nette sous Actiphos, le phytate retenant mieux le calcium dans l'intestin. Dans 2 cas la réponse est inverse, la chute est significative sous Actiphos et non significative sous phytate. Dans cette série la solution de phosphate possède une action hypocalciurique comparable à celle du phytate de soude. L'étude de la phosphaturie montre que dans les deux groupes de malades l'élévation de la phosphaturie est significative, elle passe en moyenne de 330 mg à 600 mg sous phytate et à 690 mg sous phosphate. Les solutions phosphorées minérales augmentent donc plus la phosphaturie que le phytate. Ceci semble confirmer l'action plus spécifique du phytate comme fixateur intestinal du calcium. Aux mêmes doses et pour une chute comparable de la calciurie, le phytate provoque une élévation de la phosphaturie moindre, ce qui est en faveur de l'usage du phytate dans le traitement des lithiases hypercalciuriques le phytate abaissant la calciurie sans élever autant le rapport Ca x P dont dépend la formation des calculs.

MODIFICATION DU BILAN SOUS PHYTATE DE SOUDE

TABLEAU VI

Bilans calciques et phosphorés avec apport normal, riche en phosphore, riche en actiphos, riche en phytate de soude

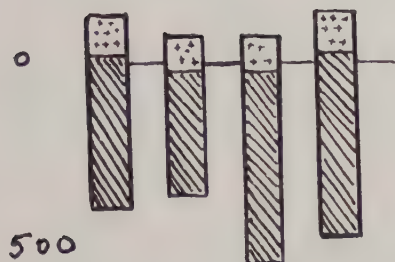
Régime		Ca ingéré	Ca fécal	Ca urinaire	Vf	Bilan	P ingéré	P fécal	P urinaire	Bilan
Normal	I	360	380	96	142	-117	713	392	507	+186
Phosphoré	II	375	365	68		- 57	917	268	485	+165
Actiphos	III	530	500	108		- 78	2017	540	720	+756
PHYTATE	IV	474	500	107	214	-133	1960	540	672	+748

TABLEAU VII

Exploration au Ca 45 avant et sous phytate de soude
Les symboles sont les mêmes que ceux du tableau IV

	Poids	Age	Poid	Vt	Vf	Vu	F	Vi	Va	%	Bilan	Vo +	Vo -
I	52	80	5100	704	142	96	380	360	121	33	-117	466	583
IV			8288	1127	214	107	500	474	280	41	-133	806	933

Chez une malade âgée dont l'ostéoporose est discrète nous avons pratiqué une série de bilans calciques et phosphorés en faisant varier l'apport de ces deux éléments. On constate que l'apport spontané en calcium et en phosphore est insuffisant, 360 mg. de Ca, 713 mg de P, et entraîne un bilan négatif; cette malade perd chaque jour 117 mg de Ca et 186 mg de P. Un apport alimentaire élargi en phosphore sans modifier l'apport calcique rend le bilan phosphoré positif et fait baisser la calciurie sans augmenter le calcium fécal; ici on peut se demander si l'apport phosphoré n'a pas compensé une carence phosphorée latente et permis une certaine fixation osseuse, mais la précision assez faible des méthodes de bilan ne permet pas de l'affirmer. On effectue ensuite un bilan sous phytate, les réponses phosphorées sont superposables. L'apport avoisine 2000 mg., la fuite fécale de phosphore s'élève passant de 400 à 550 mg, la fuite urinaire augmente passant de 500 à 700 mg, le bilan phosphoré devient très positif dans les deux cas, égal à 500 mg. La réponse phosphorée à l'actiphos et au phytate de soude est absolument comparable. Les réponses calciques nous montrent que la calciurie ne se modifie pas sous phytate et sous phosphate, à 96 avant épreuve elle est à 106 et 107 mg. après; les variations n'étant pas significatives, le bilan calcique est plus nettement négatif sous phytate car l'apport de calcium par l'actiphos compense un peu l'augmentation de la fuite fécale. Ainsi cette série de bilans nous montre que l'organisme de cette vieille femme



Calcium

urines

selles

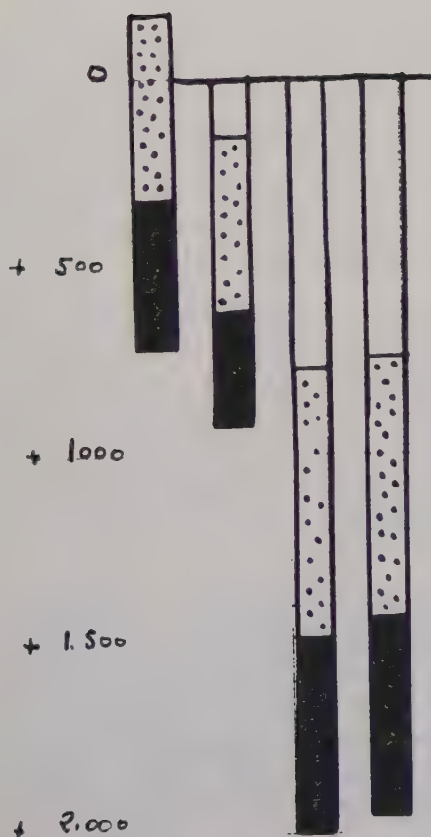
I II III IV

I régime normal

II régime riche en
phosphore

III actiphos

IV phytate



Phosphore

SCHEMA 4

Bilans calciques
et phosphorés sous
régime normal,
hyperphosphoré,
riche en actiphos,
riche en phytate

urines

selles

Ingestats

réagit de la même façon au phosphore phytique et au phosphore inorganique ce qui tendrait à prouver que le mécanisme d'action est comparable, le phosphore libre de l'actiphos ou libéré par des phytases du phytate fixe le calcium alimentaire déjà peu abondant, celui-ci est précipité et entraîné dans les selles.

EXPLORATION AU Ca 45

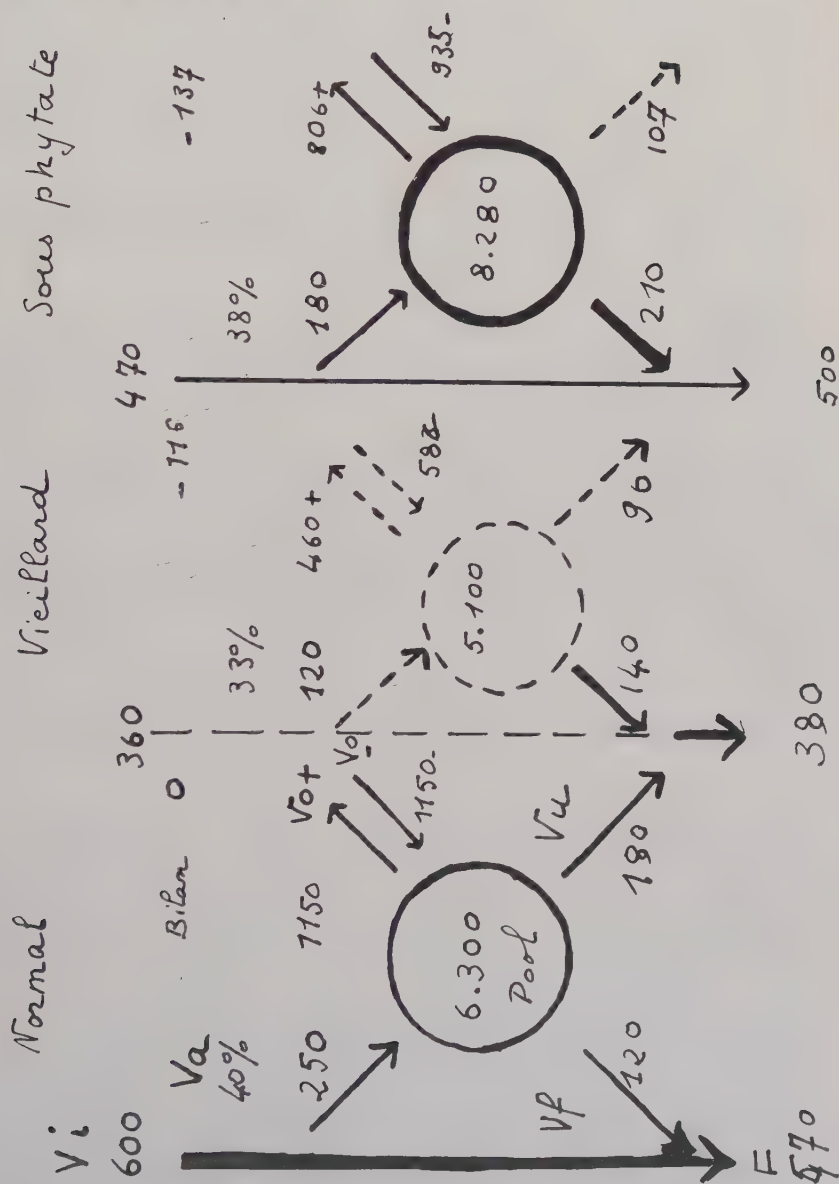
Chez cette même malade, dont la calciurie n'est pas modifiée par l'apport de phosphate, ni de phytate nous avons étudié les modifications provoquées au niveau de l'os en utilisant le Ca 45. Le bilan initial est assez caractéristique de l'ostéoporose sénile, le pool est bas, à 5,10 gr. le turnover faible à 704 mg, les échanges osseux réduits, l'accrétion est seulement de 466 mg, l'ostéolyse de 583 mg; l'apport calcique faible, 360 mg, s'accompagne d'une absorption réduite (121 mg), la fuite de calcium fécal endogène est de 142 mg, chiffre relativement élevé. L'action du phytate sur l'intestin est celle qu'on attendait : on voit augmenter nettement le calcium fécal qui passe de 380 à 500 mg, surtout par augmentation de calcium fécal endogène 280 mg, tandis que la quantité de calcium absorbée est bonne, 280 mg, et le pourcentage d'absorption excellent. L'action sur les échanges s'avère favorable : le pool s'élève passant à 8288 mg, le turnover passe à 1127 mg, les échanges osseux s'accélèrent, l'accrétion atteignant 806 mg, l'ostéolyse 933 mg.

Malgré la précision relative de l'exploration au Ca 45, malgré l'inconnue due à la modification rapide du pool (la théorie de MILHAUD et AUBERT est valable avec un taux du pool constant pendant toute l'épreuve), malgré surtout le fait qu'on interprète un seul examen et dans lequel on n'observe pas de chute de Ca urinaire, on suggère les hypothèses suivantes qui demanderont à être contrôlées par d'autres épreuves dans les mêmes conditions.

L'étude de l'absorption du calcium avant et sous phytate de soude montre que c'est essentiellement le calcium d'origine endogène qui augmente; ce résultat est identique à ceux de MILHAUD et de LICHTWITZ et que si le calcium fécal augmente du fait de l'apport de calcium endogène, l'absorption calcique du calcium alimentaire reste excellente : elle est de 33 % de l'apport avant le test, de 41%

SCHEMA 5.

Bilans dynamiques sous Ca.45 chez le sujet normal et chez le vieillard avant et sous phytate de Na



sous phytate; on peut suggérer que le calcium alimentaire absorbé en milieu acide et au début du duodénum est assez peu influencé par la présence du phytate de soude peu dissocié dans ce milieu acide, tandis que dans l'iléon alcalin les grandes quantités de calcium apportées par les sucs intestinaux sont fixées pour le phytate alors actif et ne peuvent être réabsorbées normalement. Par ailleurs l'apport phosphoré brutal permis par le phytate compense peut-être une carence phosphorée inapparente : les bilans nous montrent que l'apport phosphoré est souvent faible chez le vieillard, le bilan phosphoré facilement négatif, la phosphorémie souvent inférieure à 30 mg; on peut se demander si cet apport phosphoré ne stimule l'activité et favorise les échanges. Cette stimulation des échanges est aussi observée par Milhaud chez l'adulte.

Ainsi l'épreuve au Ca 45 montre que chez le sujet âgé le phytate agit d'une part en élevant le taux du calcium fécal endogène et diminuant de ce fait la calciurie, d'autre part en réalisant un apport phosphoré valable qui stimule peut-être les échanges osseux. Son action est donc plus complexe que ne le faisait soupçonner le schéma classique et rend difficilement interprétable la modification de la calciurie observée dans 1/3 des cas chez le sujet âgé. La reprise de telles explorations permettra peut-être de préciser les phénomènes observés chez le vieillard.

INTERPRETATION DES RESULTATS

L'action du phytate de soude a été étudiée chez des sujets bien particuliers : des vieillards de 80 ans en moyenne, valides, ne souffrant pas de leur colonne, présentant soit une ostéoporose ayant évolué au moment de la ménopause et actuellement stabilisée, soit des lésions arthrosiques sans lésions d'ostéoporose majeure à la radio mais dont nous savons qu'ils présenteraient tous à l'examen histologique un certain degré d'ostéoporose avec travées minces et cellules rares. Tous ces sujets se présentent par rapport aux adultes comme des hypocalciuriques mais la Vitamine D fait apparaître chez eux deux types de réactions différentes, l'une hypercalciurique qui évoque l'ostéoporose pure, l'autre hypocalciurique qui évoque l'ostéomalacie.

Chez ces sujets, l'administration de phytate de Ca à dose forte (5 gr. par jour) montre une série de réponses communes. Les modifications provoquées par le phytate de soude sont immédiates et ne durent que pendant l'administration du produit. La calcémie et la phosphorémie ne sont pas modifiées, la phosphaturie augmente, le calcium endogène fécal augmente, le bilan calcique devient négatif, le bilan phosphoré devient positif. La calciurie est ramenée à un taux moyen de 50 mg. Les échanges osseux sont stimulés, le pool augmente.

Ces résultats nous donnent quelques renseignements sur l'état de ces sujets. Au niveau de l'intestin on constate que le sujet âgé garde une excellente absorption phosphorée, le phosphore phytique et le phosphore minéral sont absorbés facilement, l'existence de phytases est très probable. L'absorption du calcium est satisfaisante dans 1/3 des cas au moins puisque l'organisme réagit par une économie à la restriction d'un apport dont il a l'habitude. Au niveau du rein l'élévation régulière de la phosphaturie sans modification de la phosphorémie permet de penser que le filtre rénal est encore fonctionnellement actif. Au niveau de l'os nos résultats semblent mettre en évidence l'existence d'une carence phosphorée relative

probablement par carence d'apport; l'absence de chute de la calciurie dans $1/3$ des cas ne permet pas d'affirmer l'existence d'une hyperostéïdose osseuse, aucun autre signe d'ostéomalacie n'ayant pû être mis en évidence dans ce groupe. Par contre la constatation d'un chiffre constant de la calciurie résiduelle permet de se demander si tous ces sujets ne présentent pas des échanges osseux faibles, une ostéolyse constante, qui se traduit au niveau du rein par une fuite obligatoire de 50 mg, tandis que les variations de l'apport calcique et des capacités d'absorption expliqueraient d'une part les variations de la calciurie, d'autre part les différents types de réponse au phytate de soude.

R E S U M E

1° -- On admet que chez l'homme le phytate de soude entrave l'absorption du Ca, ce qui se traduit par une augmentation du taux du Ca fécal total et par une diminution de la calciurie. Utilisant cette propriété, LICHTWITZ, DE SEZE, HIOCO et BORDIER ont proposé le test au phytate de soude pour apprécier la part du Ca alimentaire et celle du Ca d'origine osseuse dans la calciurie. Ils ont montré qu'après administration de phytate, la calciurie baisse de 30 % chez le sujet normal et de 60 % chez l'ostéoporotique, mais qu'elle ne se modifie pas dans l'ostéomalacie où elle reste basse, ni dans les ostéolyses de l'hyperparathyroïdie et des ostéoses cancéreuses où elle reste haute.

2° -- L'étude du métabolisme phospho-calcique que nous avons faite chez 45 vieillards, porteurs d'une ostéoporose plus ou moins importante et auxquels nous avons administré 5 gr. par jour de phytate de soude pendant 4 jours montre que :

- la calcémie et la phosphorémie ne varient pas.
- la calciurie baisse 14 fois nettement, 13 fois un peu, et 17 fois pas du tout.
- la phosphaturie augmente dans les 2/3 des cas, sans concordance avec les chutes de la calciurie.
- le Ca fécal augmente.
- le bilan Ca devient négatif et le bilan phosphoré positif.

3° -- La chute de la calciurie chez nos vieillards soumis au phytate semble s'observer chez ceux qui ont une ostéoporose radiologique évidente et une calciurie pas trop basse, alors que l'absence de réduction de la calciurie après phytate est notée chez ceux qui ont une ostéoporose radiologique discrète et une calciurie initiale basse.

4° - L'exploration au Ca 45 chez 3 sujets n'a pas confirmé l'existence d'une ostéomalacie que pouvait faire soupçonner l'absence de chute de la calciurie après phytate.

5° - La comparaison des effets chez 13 sujets de l'administration du phytate, puis de phosphates minéraux, apportant la même quantité de phosphore, montre que les solutions phosphorées minérales peuvent abaisser la calciurie comme le phytate, mais qu'elles augmentent plus la phosphaturie que le phytate.

6° - L'étude de bilans répétés du Ca et du P chez une femme âgée montre que les réactions de l'organisme sont comparables après administration de phytate ou de phosphore organique.

7° - L'exploration au Ca 45 fait chez un malade confirme les résultats de MILHAUD et AUBER et montre que sous phytate de soude si la calciurie baisse et le calcium fécal s'élève, c'est par augmentation du Ca fécal endogène alors que l'absorption du Ca reste bonne; d'autre part les échanges osseux s'accélèrent, peut-être sous l'influence de l'apport phosphoré qui stimule l'activité osseuse.

8° - L'épreuve au phytate de soude ne paraît pas pouvoir donner chez le sujet âgé de renseignements diagnostiques précis sur l'existence d'une éventuelle ostéomalacie, mais il apporte des informations intéressantes sur le métabolisme P - Ca du vieillard. Il semble en effet que chez ce dernier l'absorption du P et du Ca reste satisfaisante, que le filtre rénal demeure actif et qu'il existe à côté d'une carence calcique une carence phosphorée.

CONCLUSIONS

1 - L'étude du métabolisme phospho-calcique après administration de phytate de soude chez 45 sujets âgés montre que la calciurie baisse en général, que la phosphaturie augmente dans les 2/3 des cas, que le bilan calcique devient négatif et le bilan phosphoré positif.

2 - L'absence de chute de la calciurie après phytate que l'on observe dans les ostéoses décalcifiantes séniles à calciurie basse et qui pourrait faire penser à une ostéomalacie, ne paraît pas être un signe biologique à retenir. En effet les explorations au Ca 45 ne confirment pas l'existence d'ostéomalacie dans ces cas. Aussi l'épreuve au phytate qui paraît être un bon test de discrimination entre porose et malacie chez l'adulte ne semble pas avoir la même valeur chez le vieillard.

3 - Le mécanisme d'action du phytate n'est pas simple. Alors qu'il paraît agir en entravant l'absorption du calcium, les explorations au Ca 45 (pratiquées chez l'un de nos malades et qui confirment celles d'autres auteurs) montrent que sous phytate l'absorption de Ca reste bonne et que, si le calcium fécal s'élève c'est par augmentation du Ca fécal endogène. D'autre part, on peut se demander si le phytate n'agit pas par le Phosphore qu'il apporte car l'étude de nos bilans montre que les réactions de l'organisme de la femme âgée sont comparables après administration de phytate ou de P anorganique. Enfin, le Ca 45 montre que sous phytate les échanges osseux s'accélérent comme si l'apport phosphoré stimulait l'activité osseuse.

Le Président de la Thèse : Prof. BADINAND

Vu, le Doyen : J.F. CIER

Vu et permis d'imprimer
LYON, le 27 novembre 1964

Le Recteur, Président
du Conseil de

l'Université, P. LOUIS

- CANALS E., MARIGNAN R., CORDIER S. - Recherche sur la médication phosphorée et calcique. Etude des inositolhexaphosphates. EULL. SOC. CHIM. BIOL. 1954 1015
- CASUCCIO C. - Concerning osteoporosis - J. BONE 44 453.
- CAVALIERI U., BALDOLI C. - Le syndrome hypocalcémique sénile - MINERVA MED. 1962 1 113.
- DAVIDSON C.S., LIVERMORE J., ANDERSON P., KAUFMEN S. - The nutrition of a group of apparently aging persons - AM. J. CLIN. NUTRITION 1963 10 181.
- DYMLING J.F. - Calcium kinetics in osteopenia and parathyroid disease - A. MED. SCAND. 1964 - SUPPL. 175.
- GUTTERIDGE D.H., BELCHER E.H., ROBINSON C.J., JOPLIN J.F., FRASER R. - Investigation of osteoporosis and other disorders of calcium metabolism using Ca 47 - 2d EUROPEAN SYMPOSIUM ON CALCIFIED TISSUES - Mars 1964 - LIEGE In Press.
- HARRIS R.S. - Discussion of effects of high calcium intakes - FED. PROC. 1959 - 18 1100.
- HARRISON H.E., HARRISON H.C. - Studies with radiocalcium. The intestinal absorption of calcium - J. BIOL. CHEM. 1951 - 188 83.
- HARRISON R., FRASER R. - Bone structure and metabolism in calcium deficient rats - J. ENDOC. 1960 - 21 197.
b) The parathyroid glands and calcium deficiency in the rat. J. ENDOC. 1960 - 21 207.
- HEANEY R.P., WHEADON G.D. - Radiocalcium studies of bone formation rate in human metabolic bone disease. J. CLIN. ENDOC. 1958 - 18 1246.
- HENNEMAN P.H., CARROL E.L. - The suppression of urinary calcium and magnesium excretion by oral sodium phytate - J. CLIN. INVEST. 1955 - 6 939
b) with DEMPSEY E.F., CARROL E.L., ALBRIGHT F. - The cause of hypercalciuria in sarcoidosis, its treatment with cortisone and sodium phytate. J. CLIN. INVEST. 1956 - 35 1229.
- HUBAULT A. - L'os du vieillard - REV. PRAT. 1959 - 10 1079.
- IRVING J.T. - Calcium metabolism - METHUEN LONDRES 1957 - 177 p.

- JACKSON W.P., DANCASTER C.A. consideration of the hypercalciuria in sarcoidosis idiopathic hypercalciuria and that produced by Vitamin D. A new suggestion regarding calcium metabolism - F. CLIN. ENDOC. - 1959 - 19 658.
- JESSERER H., KIRCHMAYR W. - L'ostéoporose d'involution présénile - DOCUMENTA RHEUMATOLOGICA GEIGY - 1956 Bale - 61 p.
- KELIN M., FROST H.M. - Aging and the kinetics of human osteon formation. J. GERONT. 1964 - 19 31.
- KLOTZ H.P., LEVY V.G., DROSDOWSKI M., BOURRICHON J. - L'hypercalciurie idiopathique. Etude pathogénique et thérapeutique. 1960.
- KIRCHMAYR W. - L'ostéoporose sénile et ses aspects endocriens. REV. FR. ENDOC. CLIN. - 1961 - 2 579.
- LENGEMAN F.W., WASSERMAN R.H., COMAR C.L. - Enhancement of calcium absorption by lactose. AN ANIMAL MEETING OF AMERICAN SOCIETY FOR EXPERIMENTAL PATHOLOGY. FED. PROC. 1959 - 18 533.
- LICHTWITZ A., PARLIER R. - Valeur séméiologique et traitement des hypercalcémies. SEM. HOP. PARIS 1957 - 33 4389.
- b) en coll. avec DE SEZE S., HIOCO D., BORDIER P. Formes cliniques des ostéopathies séniles. SEM. HOP. PARIS 1959 - 35 2233.
- c) Ohysiopathologie et traitement des ostéopathies séniles. SEM. HOP. PARIS 1959 - 35 59 2247.
- d) Les explorations fonctionnelles du squelette dans les maladies de l'ostéoidose. ANN. ENDOC. 1960 21 377.
- e) Les explorations fonctionnelles du squelette dans les ostéopathies par hyperostéolyse. ANN. ENDOCR. 1960 - 21 393
- f) Diagnostic des ostéopathies par le test au phytate de sodium. SEM. HOP. PARIS 1961 - 37 2819.
- g) L'absorption intestinale du calcium dans les néphrites avec insuffisance rénale. PRESSE MED. 1961 69 2054.
- h) Diabète calcique - PRESSE MED. 1963-70 107.

- CANALS E., MARIGNAN R., CORDIER S. - Recherche sur la médication phosphorée et calcique. Etude des inosito-hexaphosphates. EULL. SOC. CHIM. BIOL. 1954 1015
- CASUCCIO C. - Concerning osteoporosis - J. BONE 44 453.
- CAVALIERI U., BALDOLI C. - Le syndrome hypocalcémique sénile - MINERVA MED. 1962 1 113.
- DAVIDSON C.S., LIVERMORE J., ANDERSON P., KAUFMEN S. - The nutrition of a group of apparently aging persons - AM. J. CLIN. NUTRITION 1963 10 181.
- DYMLING J.F. - Calcium kinetics in osteopenia and parathyroid disease - A. MED. SCAND. 1964 - SUPPL. 175.
- GUTTERIDGE D.H., BELCHER E.H., ROBINSON C.J., JOPLIN J.F., FRASER R. - Investigation of osteoporosis and other disorders of calcium metabolism using Ca 47- 2d EUROPEAN SYMPOSIUM ON CALCIFIED TISSUES- Mars 1964 - LIEGE In Press.
- HARRIS R.S. - Discussion of effects of high calcium intakes - FED. PROC. 1959 - 18 1100.
- HARRISON H.E., HARRISON H.C. - Studies with radiocalcium. The intestinal absorption of calcium - J. BIOL. CHEM. 1951 - 188 83.
- HARRISON R., FRASER R. - Bone structure and metabolism in calcium deficient rats - J. ENDOC. 1960 - 21 197.
b) The parathyroid glands and calcium deficiency in the rat. J. ENDOC. 1960 - 21 207.
- HEANEY R.P., WHEADON G.D. - Radiocalcium studies of bone formation rate in human metabolic bone disease. J. CLIN. ENDOC. 1958 - 18 1246.
- HENNEMAN P.H., CARROL E.L. - The suppression of urinary calcium and magnesium excretion by oral sodium phytate - J. CLIN. INVEST. 1955 - 6 939
b) with DEMPSEY E.F., CARROL E.L., ALBRIGHT F. - The cause of hypercalciuria in sarcoidosis, its treatment with cortisone and sodium phytate. J. CLIN. INVEST. 1956 - 35 1229.
- HUBAULT A. - L'os du vieillard - REV. PRAT. 1959 - 10 1079.
- IRVING J.T. - Calcium metabolism - METHUEN LONDRES 1957 - 177 p.

- JACKSON W.P., DANCASTER C.A. consideration of the hypercalciuria in sarcoidosis idiopathic hypercalciuria and that produced by Vitamin D. A new suggestion regarding calcium metabolism - F. CLIN. ENDOC. - 1959 - 19 658.
- JESSERER H., KIRCHMAYR W. - L'ostéoporose d'involution présénile - DOCUMENTA RHEUMATOLOGICA GEIGY - 1956 Bale - 61 p.
- KELIN M., FROST H.M. - Aging and the kinetics of human osteon formation. J. GERONT. 1964 - 19 31.
- KLOTZ H.P., LEVY V.G., DROSDOWSKI M., BOURRICHON J. - L'hypercalciurie idiopathique. Etude pathogénique et thérapeutique. 1960.
- KIRCHMAYR W. - L'ostéoporose sénile et ses aspects endocriens. REV. FR. ENDOC. CLIN. - 1961 - 2 579.
- LENGEMAN F.W., WASSERMAN R.H., COMAR C.L. - Enhancement of calcium absorption by lactose. AN ANIMAL MEETING OF AMERICAN SOCIETY FOR EXPERIMENTAL PATHOLOGY. FED. PROC. 1959 - 18 533.
- LICHTWITZ A., PARLIER R. - Valeur séméiologique et traitement des hypercalcémies. SEM. HOP. PARIS 1957 - 33 4389.
- b) en coll. avec DE SEZE S., HIOCO D., BORDIER P. Formes cliniques des ostéopathies séniles. SEM. HOP. PARIS 1959 - 35 2233.
- c) Ohysiopathologie et traitement des ostéopathies séniles. SEM. HOP. PARIS 1959 - 35 59 2247.
- d) Les explorations fonctionnelles du squelette dans les maladies de l'ostéoidose. ANN. ENDOC. 1960 21 377.
- e) Les explorations fonctionnelles du squelette dans les ostéopathies par hyperostéolyse. ANN. ENDOCR. 1960 - 21 393
- f) Diagnostic des ostéopathies par le test au phytate de sodium. SEM. HOP. PARIS 1961 - 37 2819.
- g) L'absorption intestinale du calcium dans les néphrites avec insuffisance rénale. PRESSE MED. 1961 69 2054.
- h) Diabète calcique - PRESSE MED. 1963-70 107.

- LISON L. - Statistique appliquée à la biologie expérimentale - GAUTHIER VILLARS - PARIS 1958 - 246 p.
- LITTLE K., KELLY M., KURTZ A. - Studies on bone matrix in normal and osteoporotic bone - J. BONE 1962 - 44 502.
- MC CANCE R.A., WIDDOWSON E.M. - Mineral metabolism of healthy adults on with and broad bred dietaries. J. PHYSIOL. 1952 - 101 44.
- MELLAMBY E. - The rickets producing anticalcifying action of phytate - J. PHYSIOL. 1949 - 109 488.
- MILHAUD G., AUBERT J.P. - a) Exploration du métabolisme calcique chez l'homme à l'aide du Ca 45. - REV. MED. 1962 - 22 697.
b) Etude du métabolisme calcique chez l'homme à l'aide du Ca 45. L'hypercalciurie et la lithiasse oxalique. REV. MED. 1962 - 22 697.
- MORGAN A.F. - Nutritional status USA CALIF. AGR. BULL. 1959 769.
- MIRAVET L. - Etude cinétique avec le Ca 45 dans l'ostéoporose. SYMPOSIUM SUR L'OSTEOPOROSE - PARIS OCT. 1963 - A paraître.
- NICOLAYSEN R. - The absorption as a function of the body saturation with Ca. A. PHYSIOL. SCAND. 1943 - 5 200.
b) with EGG LARSEN, MALMO J. - Physiology of calcium metabolism. PHYSIOL. REV. 1953 - 33 424.
c) with NJAA B.R. - Investigation on the effect of the phytic acid on the absorption of Ca in rats, pigs and men - A. PHYSIOL. SCAND. 1951 - 22 246.
- NORDIN B.E.C. - a) Osteoporosis and calcium deficiency in BONE AS A TISSUE MC GRAW HILL BOOK CIE LONDON 1960.
b) Pathogenesis of osteoporosis - LANCET 1961 1 1011.

- OHLSON M.A. - Intakes and retention of nitrogen, calcium and phosphorus by 136 women between 30 and 85 years of age. - FED. PROC. 1952 - II 775.
- PANSU D., VIGNON G. - Le syndrome phosphocalcique dans l'ostéoporose sénile. Etude statistique de 100 observations. PRESSE MED. 1963 71 2237.
b) avec BIZOLLON Ch., CHAPUY M.C., BOLOT F., VIGNON G. - Premiers résultats de l'exploration au radiocalcium dans les ostéopathies. LYON MED. 1964. 36 307.
- SISSONS H.A. - Age changes in the structure and mineralisation of bone tissues in man. RADIOISOTOPES AND BONE - 1962 - BLACKWELL OXFORD - p. 443.
- SMITH E., DAVIES, FOURMAN - Epreuve au phytate de soude dans l'exploration de la fonction parathyroïdienne. LANCET 1950 11 510.
- SMITH R.H. - Net exchange of certain inorganic ions and water in the alimentary tract of the mild fed calf - BIOCHEM. J. 1962 - 83 151.
- TAMBURINO G., COLOMBRITA G., BARBAGALLO E. - Contributio allo studio dell' osteoporosi senile; ricerche condotte con ausilio del Ca 47. GIORN. GERONT. 1961 - 9 323.
- TAYLOR D.M., BLIGH P.H., DUGGAN M.H. - The absorption of calcium strontium barium and radium from the gastrointestinal tract in the rat - BIOCHEM. J. 1962 - 83 25.
- TONNA E.A., CRONKITE A.P. - a) Utilisation of tritiated histidin by skeletal cells of adult mice. J. GERONT. 1962 - 17 353.
b) An autoradiographic evaluation of the aging cellular phase of mouse skeleton using tritiated glycine - J. GERONTOL. 1964 - 19 198

- LISON L. - Statistique appliquée à la biologie expérimentale - GAUTHIER VILLARS - PARIS 1958 - 246 p.
- LITTLE K., KELLY M., KURTZ A. - Studies on bone matrix in normal and osteoporotic bone - J. BONE 1962 - 44 502.
- MC CANCE R.A., WIDDOWSON E.M. - Mineral metabolism of healthy adults on with and broad bred dietaries. J. PHYSIOL. 1952 - 101 44.
- MELLAMBY E. - The rickets producing anticalcifying action of phytate - J. PHYSIOL. 1949 - 109 488.
- MILHAUD G., AUBERT J.P. - a) Exploration du métabolisme calcique chez l'homme à l'aide du Ca 45. - REV. MED. 1962 - 22 697.
b) Etude du métabolisme calcique chez l'homme à l'aide du Ca 45. L'hypercalciurie et la lithiasse oxalique. REV. MED. 1962 - 22 697.
- MORGAN A.F. - Nutritional status USA CALIF. AGR. BULL. 1959 769.
- MIRAVET L. - Etude cinétique avec le Ca 45 dans l'ostéoporose. SYMPOSIUM SUR L'OSTEOPOROSE - PARIS OCT. 1963 - A paraître.
- NICOLAYSEN R. - The absorption as a function of the body saturation with Ca. A. PHYSIOL. SCAND. 1943 - 5 200.
b) with EGG LARSEN, MALMO J. - Physiology of calcium metabolism. PHYSIOL. REV. 1953 - 33 424.
c) with NJAA B.R. - Investigation on the effect of the phytic acid on the absorption of Ca in rats, pigs and men - A. PHYSIOL. SCAND. 1951 - 22 246.
- NORDIN B.E.C. - a) Osteoporosis and calcium deficiency in BONE AS A TISSUE MC GRAW HILL BOOK CIE LONDON 1960.
b) Pathogenesis of osteoporosis - LANCET 1961 1 1011.

- OHLSON M.A. -- Intakes and retention of nitrogen, calcium and phosphorus by 136 women between 30 and 85 years of age. - FED. PROC. 1952 - II 775.
- PANSU D., VIGNON G. - Le syndrome phosphocalcique dans l'ostéoporose sénile. Etude statistique de 100 observations. PRESSE MED. 1963 71 2237.
b) avec BIZOLLON Ch., CHAPUY M.C., BOLOT F., VIGNON G. - Premiers résultats de l'exploration au radiocalcium dans les ostéopathies. LYON MED. 1964. 36 307.
- SISSONS H.A. - Age changes in the structure and mineralisation of bone tissues in man. RADIOISOTOPES AND BONE - 1962 - BLACKWELL OXFORD - p. 443.
- SMITH E., DAVIES, FOURMAN - Epreuve au phytate de soude dans l'exploration de la fonction parathyroïdienne. LANCET 1950 11 510.
- SMITH R.H. - Net exchange of certain inorganic ions and water in the alimentary tract of the mild fed calf - BIOCHEM. J. 1962 - 83 151.
- TAMBURINO G., COLOMBRITA G., BARBAGALLO E. - Contributio allo studio dell' osteoporosi senile; ricerche condotte con ausilio del Ca 47. GIORN. GERONT. 1961 - 9 323.
- TAYLOR D.M., BLIGH P.H., DUGGAN M.H. - The absorption of calcium strontium barium and radium from the gastrointestinal tract in the rat - BIOCHEM. J. 1962 - 83 25.
- TONNA E.A., CRONKITE A.P. - a) Utilisation of tritiated histidin by skeletal cells of adult mice. J. GERONT. 1962 - 17 353.
b) An autoradiographi evaluation of the aging cellular phase of mouse skeleton using tritiated glycine - J. GERONTOL. 1964 - 19 198

TABLE DES MATIERES

page

INTRODUCTION	1
CHAPITRE I - LE METABOLISME CALCIQUE CHEZ LE Sujet AGE ET SES MOYENS D'EXPLORATION	3
CHAPITRE II - ACTION DU PHYTATE DE SOUDE SUR LE METABOLISME CALCIQUE	13
- Etude physico-chimique	14
- Mode d'action au phytate de soude	17
- Le test au phytate de soude chez l'adulte	19
TABEAU DES RESULTATS	21
CHAPITRE III - ACTION DU PHYTATE DE SOUDE CHEZ LE Sujet AGE	25
- Moyens d'étude	25
- Modifications du métabolisme phosphocalcique sous phytate de soude	27
- Interprétation du test	35
- Mécanisme d'action du Phytate de soude chez le vieillard	41
INTERPRETATION DES RESULTATS	49
RESUME	51
CONCLUSIONS	53
BIBLIOGRAPHIE	55
